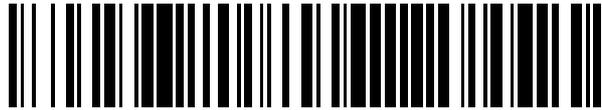


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 557**

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: **03.07.2008 E 11169324 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 2404907**

54 Título: **Pirimidil ciclopentanos como inhibidores de proteína cinasa AKT**

30 Prioridad:

05.07.2007 US 948147 P

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

13.04.2015

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 L.;
XIAO, DENGMING;
XU, RUI;
CHABOT, CHRISTINE;
LIANG, JUN y
SAFINA, BRIAN S.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 533 557 T3

DESCRIPCIÓN

Pirimidil ciclopentanos como inhibidores de proteína cinasa AKT

5 **Antecedentes de la invención****Prioridad de la invención**

10 Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número 60/948.147 que se presentó el 5 de julio de 2007.

Campo de la invención

15 Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de serina/treonina proteínas cinasas (por ejemplo, AKT y cinasas relacionadas), a composiciones farmacéuticas que contienen a los inhibidores, y a métodos para preparar estos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

20 **Descripción del estado de la técnica**

Las proteínas cinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en los restos de tirosina, serina y treonina de proteínas mediante la transferencia del fosfato terminal (γ) del ATP. A través de rutas de transducción de señales, estas enzimas modulan el crecimiento celular, la diferenciación y la proliferación, es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida celular dependen de un modo u otro de la actividad de PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I y II, Academic Press, San Diego, CA). Además, se ha relacionado una actividad de PK anormal con varios trastornos, que varían desde enfermedades relativamente no letales, tales como psoriasis, hasta enfermedades extremadamente virulentas, tales como glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteínas cinasas son una clase de dianas importante para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

30 De manera significativa, se ha comunicado que la fosforilación y/o expresión atípica de proteínas es a menudo uno de los efectos causativos de la proliferación celular anormal, de la metástasis y de la supervivencia celular en el cáncer. La regulación y/o expresión anormal de varias cinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl1, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre otras muchas, se ha relacionado específicamente con el cáncer.

Las proteínas cinasas incluyen dos clases: proteínas tirosina cinasas (PTK) y serina-treonina cinasas (STK). Las enzimas proteína cinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se encuentran sobreexpresadas en varios tumores humanos. Una de las dianas mejor caracterizadas de los productos lipídicos de PI3K es la serina/treonina proteína cinasa Akt de 57 kD, aguas abajo de 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 protooncogen v-akt del retrovirus elevadamente transformante AKT8. Debido a su elevada homología de secuencia con las proteínas cinasas A y C, Akt también se denomina Proteína Cinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, denominadas Akt1, Akt2 y Akt3, que muestran una homología general del 80 % (Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84:5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:906; Li et al (2002) Current Topics in Med. Chem. 2:939-971; documento WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología de plecstrina en el extremo N terminal, un dominio catalítico de cinasa, y una región reguladora corta en el extremo C terminal. Además, tanto Akt2 como Akt3 muestran variantes de corte y empalme. Tras el reclutamiento en la membrana celular mediante PtdIns(3,4,5)P₃, Akt se fosforila (activa) mediante 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. Dicha fosforilación sucede por medio de una cinasa aún desconocida (llamada de manera putativa PDK2), aunque PDK1 (Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9:393), la autofosforilación (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271) y la cinasa ligada a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211) han sido implicadas en este proceso. La activación de Akt necesita su fosforilación en el resto Ser 473 en el motivo hidrófobo C-terminal (Bordbeck et al (1999) J. Biol. Chem. 274:9133-9136; Coffey et al (1991) Eur. J. Biochem. 201:475-481; Alessi et al (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la cinasa, se necesita bis(fosforilación) para una actividad máxima de cinasa.

60 Se cree que Akt ejerce su efecto sobre el cáncer suprimiendo la apoptosis y potenciando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker et al (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966). Akt está sobreexpresada en muchas formas de cáncer humano, incluyendo, pero sin limitación, de colon (Zinda et al (2001) Clin. Cancer Res. 7:2475), de ovarios (Cheng et al (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267), de cerebro (Haas Kogan et al (1998) Curr. Biol. 8:1195), de pulmón (Brogna et al (2001) Cancer Res. 61:3986), pancreático (Bellacosa et al (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641), de próstata (Graff et al (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y carcinomas gástricos (Staal et al (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037).

Se ha explorado la diana PI3K/Akt/mamífero de la ruta de rapamicina (mTOR) para terapia de inhibidor de molécula pequeña dirigida (Georgakis, G. y Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140; Granville et al (2006) *Clin. Cancer Res.* 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce la apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales que tienen niveles elevados de Akt (Kim et al (2005) *Current Opinion in Investig. Drugs* 6(12):1250-1258; Luo et al (2005) *Molecular Cancer Ther.* 4(6):977-986).

El desarrollo de inhibidores de cinasas que se dirigen a rutas anormalmente reguladas y dan lugar en última instancia a enfermedades tiene un 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) la activación por PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) una de las dianas aguas abajo de Akt podría ser un agente anticáncer valioso, ya sea como terapia independiente o en conjunción con otros procedimientos aceptados.

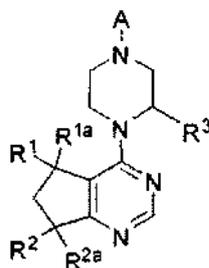
La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2005/0130954 divulga entre otras cosas, varios compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer.

La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2008/0058327 y la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2008/0051399 divulgan entre otras cosas, varios compuestos que actúan como inhibidores de AKT.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona nuevos compuestos que inhiben a las proteínas cinasas AKT. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades y afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de proteínas cinasas AKT.

La presente invención incluye compuestos que tienen la Fórmula I general:



I

y enantiómeros y sales de los mismos, en la que, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^3 son como se han definido en la reivindicación 18.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona uno o más compuestos de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un segundo fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas en un mamífero que están mediadas por proteínas cinasas AKT. Las afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT que pueden tratarse de acuerdo con esta invención incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

Los compuestos de la invención pueden usarse de manera ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14.

También se describen compuestos de Fórmula I y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.

También se describe el uso de un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. La terapia puede comprender el tratamiento de una afección mediada por una proteína cinasa AKT.

Esta invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por una proteína cinasa AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un envase, instrucciones para su uso y opcionalmente un prospecto o etiqueta indicando 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.

Esta invención incluye adicionalmente métodos de preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

Las ventajas adicionales y las nuevas características de esta invención se expondrán, en parte, en la descripción siguiente y, en parte, se harán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y conseguirse por medio de los instrumentales, combinaciones, composiciones y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, está previsto que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la presente invención como se define mediante las reivindicaciones. El experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de forma alguna a los métodos y materiales descritos. En caso de que una o más materiales de la bibliografía citada y similares difiera de, o contradiga la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, la presente solicitud será la determinante.

Definiciones

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo ("Me", $-\text{CH}_3$), etilo ("Et", $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo ("n-Pr", n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo ("i-Pr", i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo ("n-Bu", n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo ("i-Bu", i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo ("s-Bu", s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo ("t-Bu", t-butilo, terc-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,2-dimetilpropilo ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico", como se usan en el presente documento, se usan de forma indistinta y se refieren a un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquilo monocíclico y policíclico (por ejemplo, bicíclico y tricíclico), en las que opcionalmente, las estructuras policíclicas incluyen un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado a un anillo cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano;

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" como se usan en el presente documento se usan de forma indistinta y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos de anillo C, en el que uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. El radical puede ser un radical carbono o un heteroátomo radical. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de un pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de un imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Los

ejemplos de grupos heterocíclico en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolina-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están opcional e independientemente sustituidos con uno o más de los sustituyentes que se describen en el presente documento.

5 Los grupos heterociclico incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropirranilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo y azabicyclo[2,2,2]hexanilo.

15 El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical aromático monovalente de 5, 6, o 7 miembros en el anillo e incluye sistemas de anillo condensado (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo puede estar unido a C o unido a N cuando esto sea posible. Los grupos heteroarilo pueden estar opcional e independientemente sustituidos con uno o más de los sustituyentes que se describen en el presente documento.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, iso-quinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, iso-indolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fuopiridinilo.

25 El término "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "enantiómero" se refiere a estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles la una de la otra.

30 El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares la una de la otra.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se va a tratar con la anterior.

40 La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho 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 el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular descrito en el presente documento.

45 "Tratar" pretende significar al menos la mitigación de un estado de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más AKT proteínas cinasas, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales, y/o cinasas de especificidad dual. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a tratamiento como a medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la evolución de la enfermedad, la mejora o alivio de la patología, y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la enfermedad o trastorno así como aquellos en los que se descubre que están predispuestos a padecer la enfermedad pero a los que aún no se les ha diagnosticado que la tengan; modulando y/o inhibiendo la patología. Los términos "tratando", "tratar", o "tratamiento" abarcan el tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

60 Tal 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 sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y primates, incluyendo seres humanos.

65 El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas al uso de dichos productos terapéuticos.

El término "un" tal como se usa en el presente documento significa uno o más.

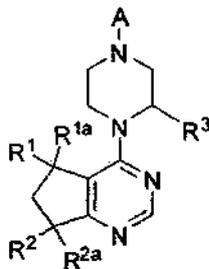
5 Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I", incluyen compuestos de Fórmula I y enantiómeros resueltos, mezclas racémicas y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

10 Debe entenderse que en los casos en los que dos o más radicales se usan en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es el terminal y se considera que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

INHIBIDORES DE AKT

15 Los compuestos de la invención de Fórmula I son útiles para inhibir AKT proteínas cinasas. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina cinasas así como de serina y treonina cinasas además de AKT. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que pueden usarse como diana mediante la inhibición de la ruta de señalización de la proteína cinasa AKT y las rutas de receptores de tirosina y serina/treonina cinasas.

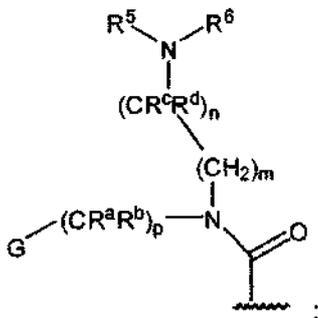
20 En general, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:



I

y enantiómeros resueltos y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

25 R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;
 R^2 es H, OH, OMe o F;
 R^{2a} es H, Me o F;
 R^3 es H, Me, Et o CF_3 ;
 A es



30 G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;
 R^5 y R^6 son independientemente H, OCH_3 , cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 o O (alquilo C_1-C_3), heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilmetilo o $C(=O)$ (alquilo C_1-C_3) o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, oxo, O (alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6), N (alquilo C_1-C_6)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo,
 o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , O (alquilo C_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$, ciclopropilmetilo y alquilo C_1-C_3 , o
 40 R^c es hidrógeno y R^d y R^e , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6

miembros que tiene un átomo de nitrógeno;

R^a y R^b son H,

o R^a es H, y R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno;

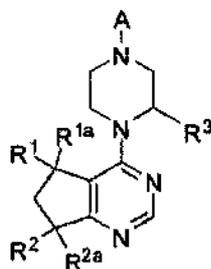
5 R^c y R^d son H o Me,

o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

10 m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y p es 0 o 1.

En general, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



I

15 y enantiómeros resueltos y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

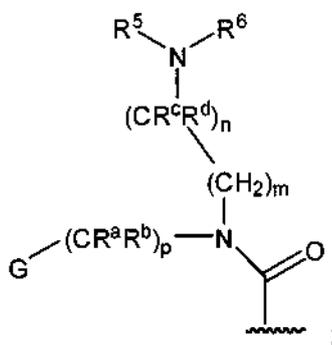
R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H, OH, OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F;

20 R³ es H, Me, Et o CF₃;

A es



G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

25 R⁵ y R⁶ son independientemente H, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃), heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo,

30 fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropirranilo, o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C₁-C₃), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y alquilo (C₁-C₃);

R^a y R^b son H,

35 o R^a es H, y R^b y R^c, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno;

R^c y R^d son H o Me,

o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

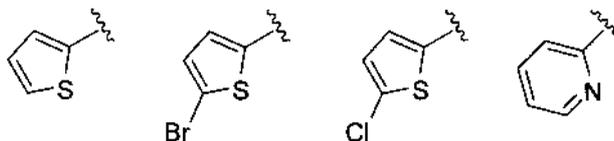
cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

40 m y n son independientemente 0, 1 o 2, con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y

p es 0 o 1.

En referencia al grupo G de Fórmula I, los ejemplos incluyen fenilo ("Ph") opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^o seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, CN, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, NO₂, SMe y OCH₂Ph. Las realizaciones ejemplares de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)-fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

En referencia al grupo G de Fórmula I, la frase "heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno" incluye tiofenos y piridinas, opcionalmente sustituidas con halógenos. Los ejemplos particulares incluyen, pero sin limitación, las estructuras:



En una realización de Fórmula I, R³ es H.

En otra realización de Fórmula I, R³ es metilo, en la que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

En otra realización de Fórmula I, R³ es etilo.

En una realización de Fórmula I, R¹ es metilo, en la que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H. En determinadas realizaciones de Fórmula I, R¹ y R^{1a} son ambos metilo.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es H. En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es etilo, En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es CH=CH₂ (vinilo). En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

En otra realización de Fórmula I, R¹ es CH₂. En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

En una realización de Fórmula I, R^{1a} es H.

En una realización de Fórmula I, R² y R^{2a} son H.

En otra realización de Fórmula I, R² y R^{2a} son F.

En otra realización de Fórmula I, R² es F y R^{2a} es H.

En otra realización de Fórmula I, R² es OH. En determinadas realizaciones de Fórmula I, R^{2a} es H.

En otra realización de Fórmula I, R² es OMe.

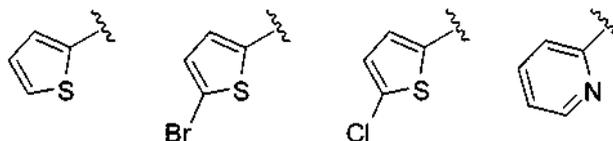
En una realización de Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^o.

En una realización de Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, CN, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, NO₂, SMe y OCH₂Ph. Las realizaciones ejemplares de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo,

4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)-fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

En una realización de Fórmula I, G es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo o 3,4-diclorofenilo.

En una realización de Fórmula I, G puede ser un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En determinadas realizaciones, G puede ser un tiofeno o una piridina, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En determinadas realizaciones, G está sustituido con un halógeno. Las realizaciones particulares incluyen:



En una realización de Fórmula I, R⁵ es H o etilo.

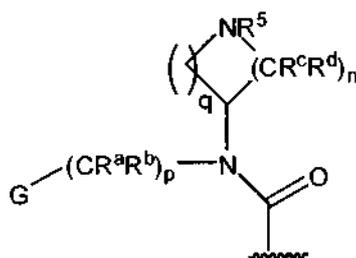
En una realización de Fórmula I, R⁶ es H o etilo.

En una realización de Fórmula I, R⁶ es hidrógeno, etilo o isopropilo.

En una realización de Fórmula I, R^a y R^b son H.

En una realización de Fórmula I, R^c y R^d son H.

En una realización, R^c es hidrógeno y R^d y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tienen un átomo de nitrógeno. En determinadas realizaciones, m es 0, R^c es hidrógeno, y R^d y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno, de manera que A tiene la fórmula:



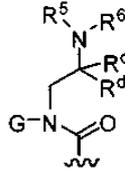
en la que q es 1 o 2 y n es 1 o 2. En determinadas realizaciones, n es 1 y q es 1, n es 1 y q es 2 o n es 2 y q es 2.

En una realización de Fórmula I, m y n son independientemente 0, 1 o 2, con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4. En realizaciones particulares, m es 0 y n es 2, m es 1 y n es 2, m es 2 y n es 2, m es 1 y n es 1, m es 2 y n es 1 o es 2 y n es 0.

En una realización de Fórmula I, m y n son ambos 1;

En otra realización de Fórmula I, m es 2 y n es 0. En otra realización de Fórmula I, n es 2 y m es 0.

En una realización de Fórmula I, m es 1, n es 1, p es 0, de manera que A está representado por la Fórmula 1:



1

en la que G, R⁵, R⁶, R^c y R^d son como se definen en el presente documento.

5

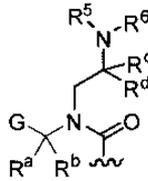
En determinadas realizaciones de Fórmula 1, R^c y R^d son H.

En determinadas realizaciones de Fórmula 1, R⁵ es H o etilo.

10

En determinadas realizaciones de Fórmula 1, R⁶ es H o etilo.

En determinadas realizaciones de Fórmula I, m es 1, n es 1 y p es 1, de manera que A está representado por la Fórmula 2:



2

15

en la que G, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones de Fórmula 2, R^a y R^b son H.

En determinadas realizaciones de Fórmula 2, R^c y R^a son H.

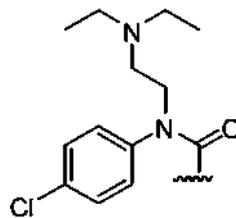
20

En determinadas realizaciones de Fórmula 2, R⁵ es H o etilo.

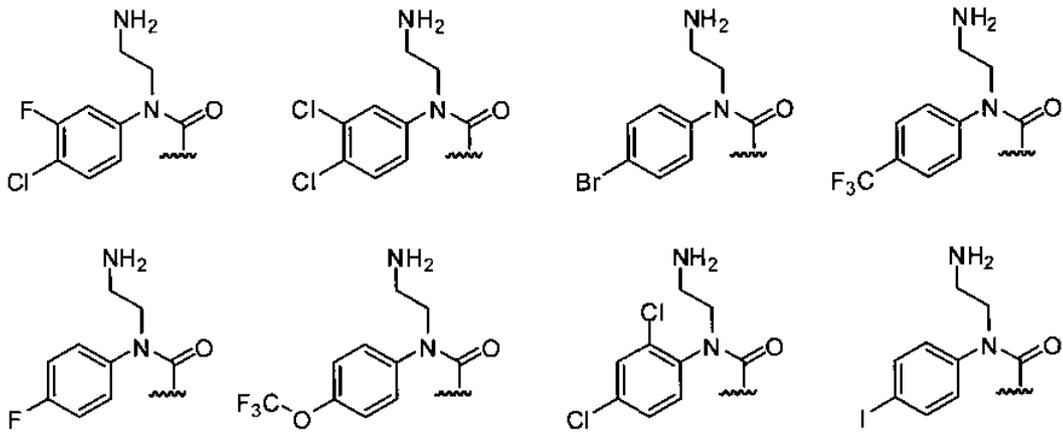
En determinadas realizaciones de Fórmula 2, R⁶ es H o etilo.

25

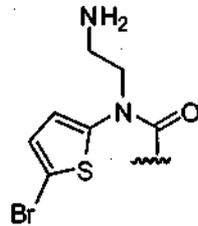
En realizaciones particulares, A es:



En realizaciones adicionales, A se selecciona entre las estructuras:

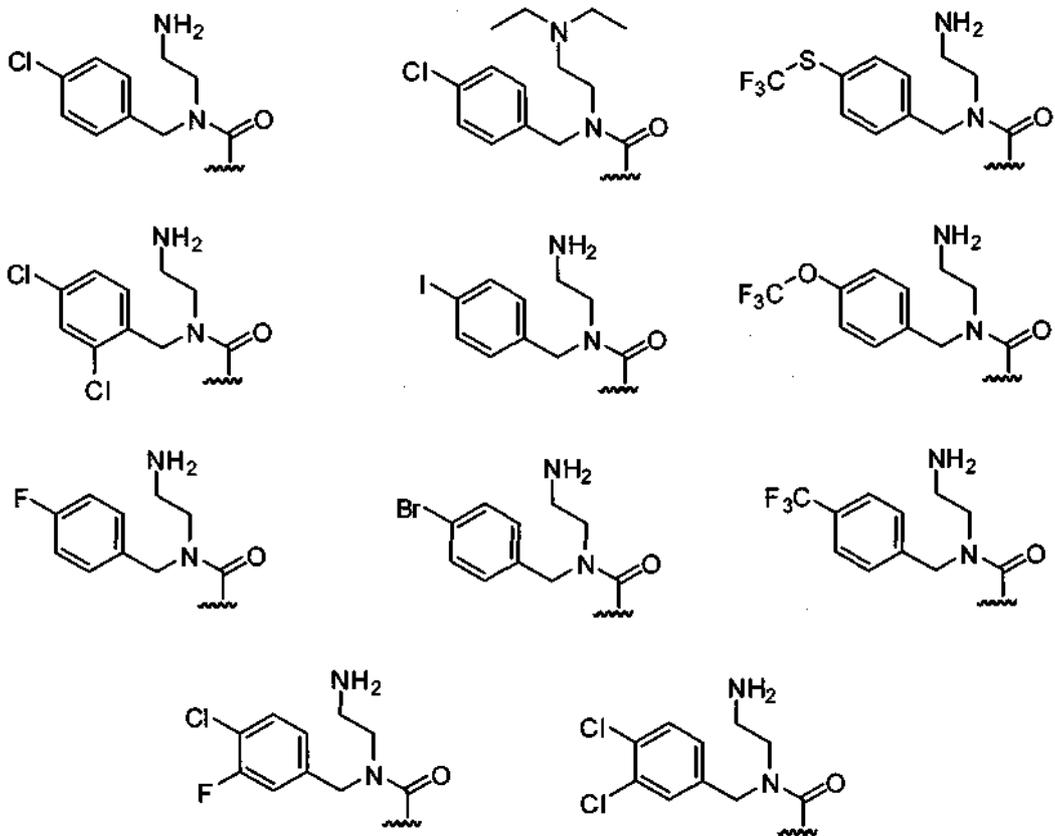


En realizaciones adicionales, A es:

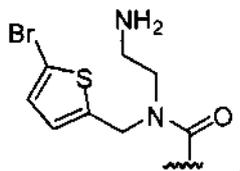


5

En realizaciones particulares, A se selecciona entre:



En realizaciones particulares, A es:



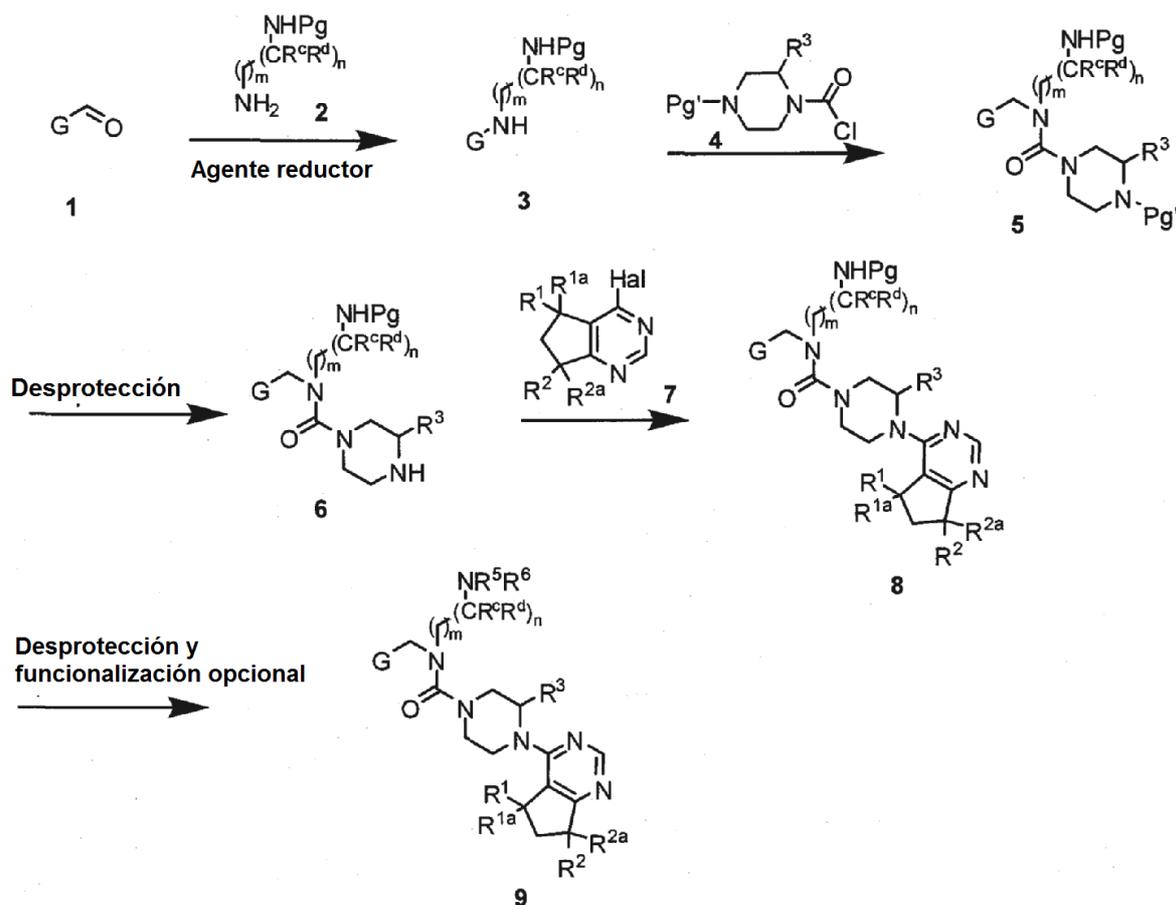
5 En determinadas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, salvo que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la eficacia biológica del ácido o base libre correspondiente del compuesto especificado y que no son biológicamente o de otro modo indeseadas.

10 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 intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de Fórmula I y/o para la separación de enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

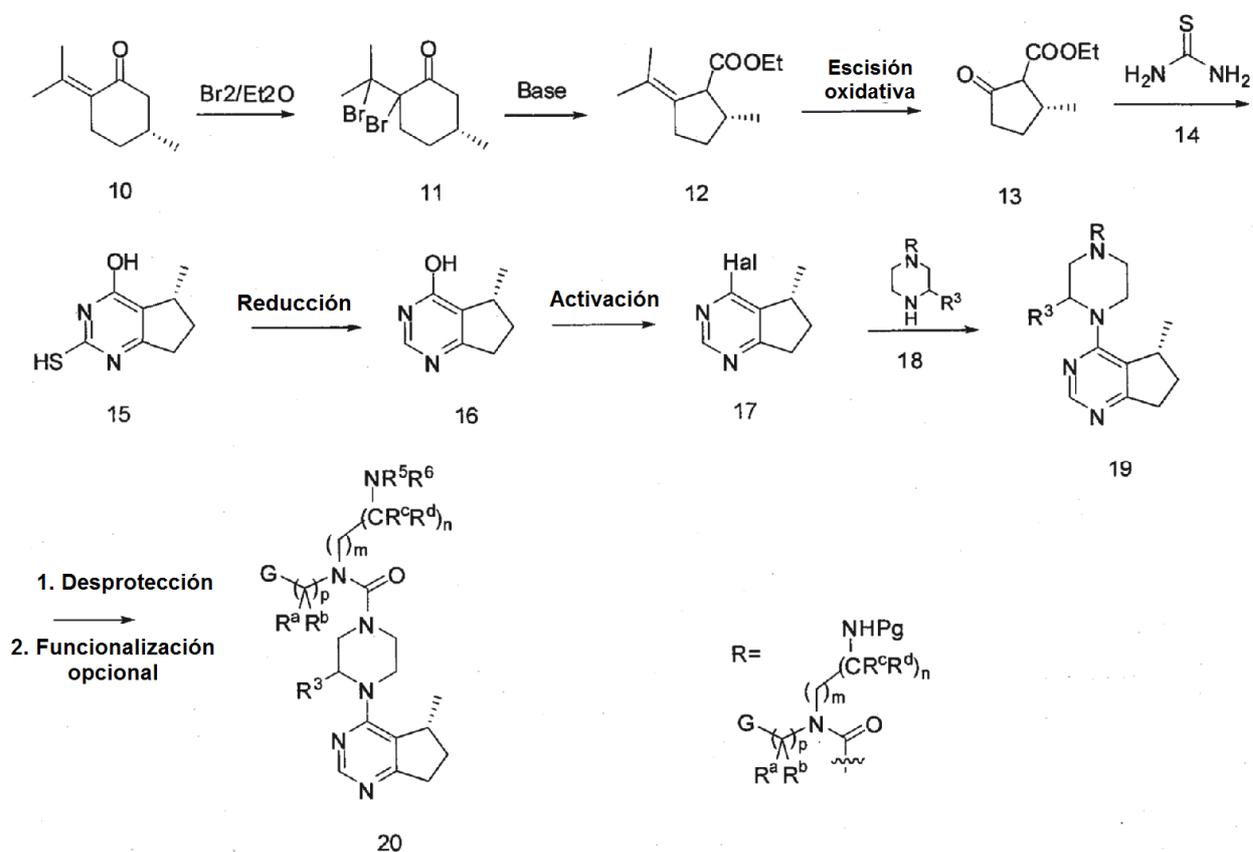
15 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida, por lo general, están disponibles de fuentes comerciales, tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) o TCI (Portland, OR), o se preparan con facilidad usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por los métodos descritos de manera general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.) o Beilstein's Handbuch der organischen chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

25 Para propósitos ilustrativos, los Esquemas 1 a 8 muestran los métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección Ejemplos más adelante. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los Esquemas se representan materiales de partida y reactivos específicos, y se analizan a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos que se describen más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando procedimientos químicos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.



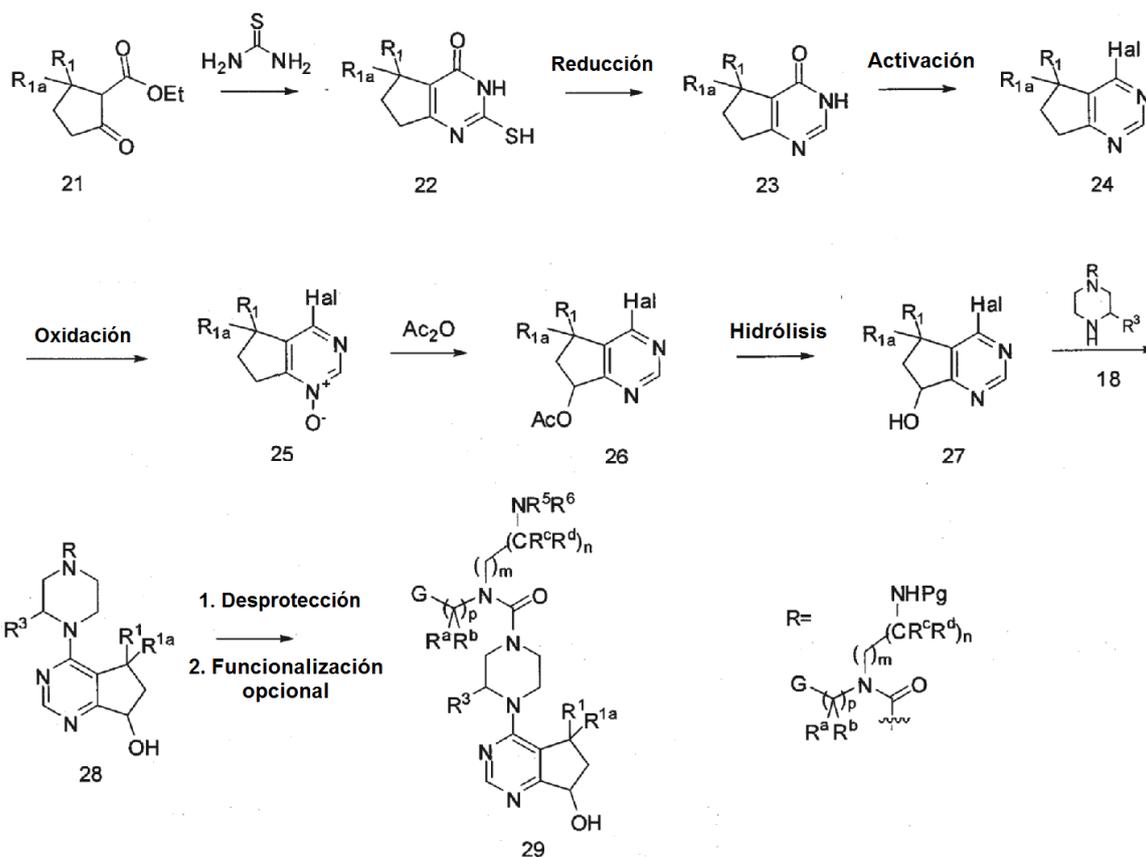
Esquema 1

El Esquema 1 muestra un método de preparación del compuesto 9 de Fórmula I, en la que p es 1; R^a y R^b son H; R², R^{2a}, R¹, R^{1a}, R³, R⁵, R⁶, R^c, R^d, m y n se definen en el presente documento; y Pg y Pg' son grupos protectores de amina con condiciones de retirada mutuamente excluyentes (por ejemplo, Pg = Boc y Pg' = Cbz - véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7). La aminación reductora de la amina 2 en el aldehído 1 usando condiciones convencionales, tales como NaBH(OAc₃)/AcOH de 0 °C a 50 °C da la amina sustituida 3. La acilación de esta amina sustituida 3 con la acilpiperazina sustituida 4 en presencia de una base (tal como base de Hunig) de -20 °C a 100 °C da la piperazina protegida 5. La retirada de este grupo protector (por ejemplo, para un grupo Cbz, hidrogenólisis, etc.) da la piperazina 6. El tratamiento de esta piperazina 6 con la pirimidina halogenada 7 de 25 °C a 250 °C y/o a alta presión y/o con asistencia de microondas da el intermedio 8. La desprotección de la amina, (por ejemplo, para un grupo Boc, usando HCl en dioxano de 0 °C a 50 °C) y la funcionalización opcional final de la amina (por ejemplo alquilación, aminación reductora o acilación en condiciones convencionales para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 9. Si fuera necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



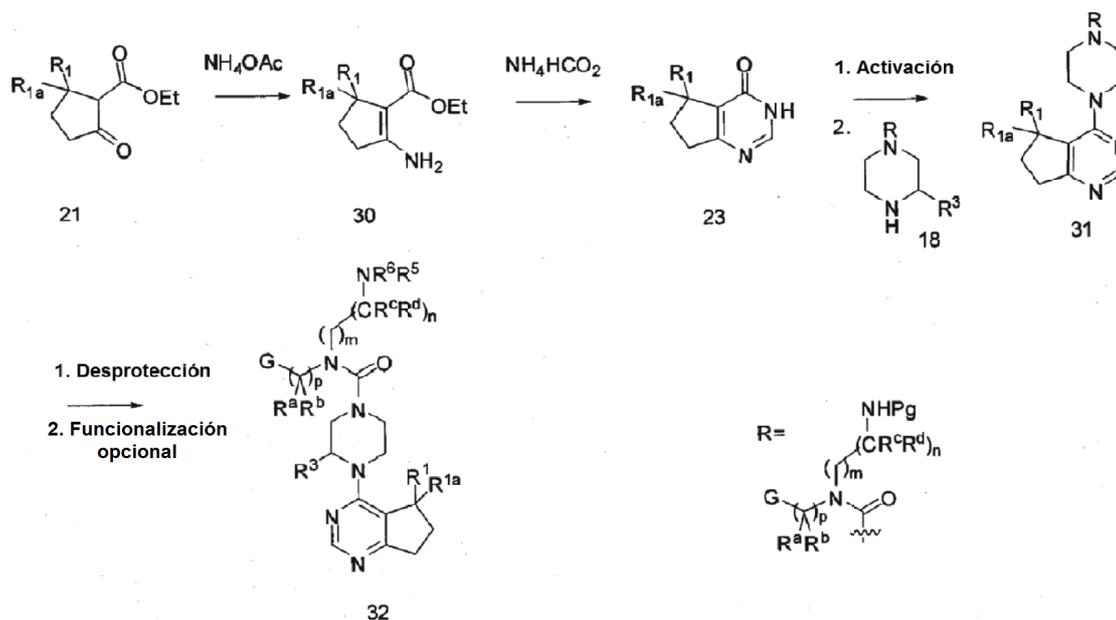
Esquema 2

El Esquema 2 muestra un método de preparación del compuesto 20 de Fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^{2a} son hidrógeno; R^{1a} es Me; y R^3 , R^5 , R^6 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n y p son como se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 2, la bromación de la (+)-pulegona 10 con bromo, da el dibromuro 11. El tratamiento del dibromuro 11 con una base, tal como etóxido sódico, proporciona el pulegenato 12. La escisión oxidativa del pulegenato 12 usando, por ejemplo, ozonólisis a baja temperatura, seguido de tratamiento reductor (por ejemplo Zn) o $\text{NaIO}_4/\text{OsO}_4$ de 5 °C a 50 °C da el ceto éster 13. El tratamiento del ceto éster 13 con tiourea en presencia de una base, tal como KOH en etanol, seguido de reducción del grupo mercapto en condiciones convencionales (por ejemplo catalizador Ni Raney en amoniaco) proporciona la hidroxipirimidina 16. La activación del compuesto 16 (por ejemplo halogenación) usando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 de -20 °C a 100 °C para dar la cloropirimidina, da la unidad pirimidina-ciclopentano funcionalizada 17. El desplazamiento del grupo saliente, usando una piperidina adecuadamente protegida/sustituida 18 de 0 °C a 150 °C da la piperidina 19. La desprotección de la amina, (por ejemplo, para un grupo Boc, usando HCl en dioxano de 0 °C a 50 °C) y la funcionalización opcional final de la amina (por ejemplo alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar al compuesto final 20. Si fuese necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



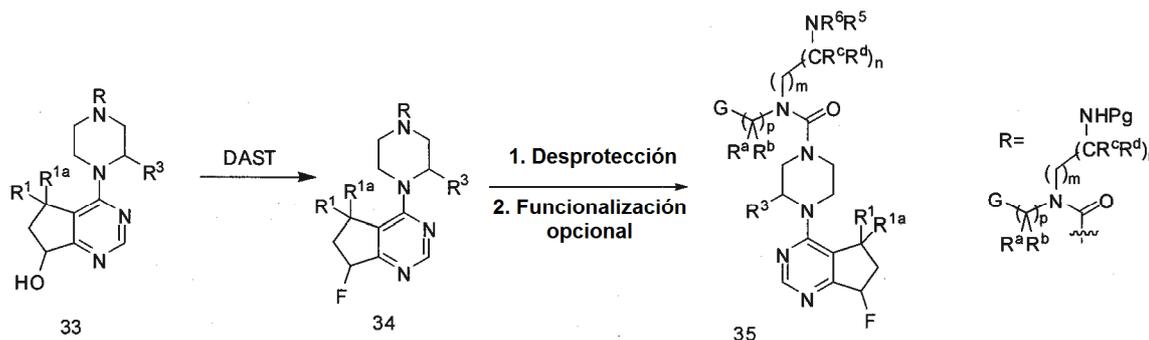
Esquema 3

El Esquema 3 muestra un método de preparación del compuesto de 29 de Fórmula I, en la que R^2 es OH, R^{2a} es H y R^1 , R^{1a} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n y p se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 3, el tratamiento del ceto éster 21 con tiourea en presencia de una base, tal como KOH en etanol, seguido de reducción del grupo mercapto en condiciones convencionales (por ejemplo, catalizador Ni Raney en amoníaco) proporciona la hidroxipirimidina 23. La activación (por ejemplo halogenación) de la hidroxipirimidina 23 en condiciones convencionales (por ejemplo, POCl_3) proporciona la 4-halopirimidina 24. La oxidación de la 4-cloropirimidina 24 con un agente oxidante, tal como m-CPBA o peróxido de hidrógeno proporciona el N-óxido 25. El reordenamiento del N-óxido 25 con anhídrido acético proporciona el intermedio 26. Después, se hidroliza el compuesto 26 (por ejemplo LiOH o NaOH de 0 °C a 50 °C) para dar el alcohol 27. Después, se hace reaccionar el compuesto 27 con la piperazina sustituida deseada 18 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1 para proporcionar el compuesto 28. Si el compuesto 29 se somete a funcionalización opcional, el alcohol 28 puede protegerse (por ejemplo grupo TBS) en esta etapa para evitar complicaciones potenciales. La retirada del grupo protector (Pg) del compuesto 28, por ejemplo usando un ácido (por ejemplo TFA de -20 °C a 50 °C) para un grupo Boc y posteriormente, la funcionalización opcional de la amina libre (por ejemplo alquilación, acilación, aminación reductora, etc.) en condiciones convencionales, da el compuesto totalmente funcionalizado 29. Este compuesto 29 también puede someterse a técnicas de separación para proporcionar los diastereómeros individuales por separación quiral, separación quiral no convencional (por ejemplo cromatografía en columna, HPLC, SFC, etc.), recristalización o técnicas de derivatización.



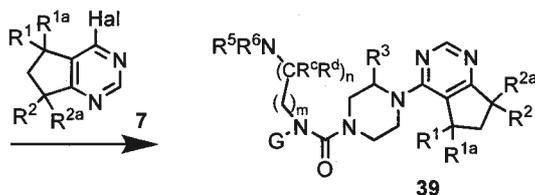
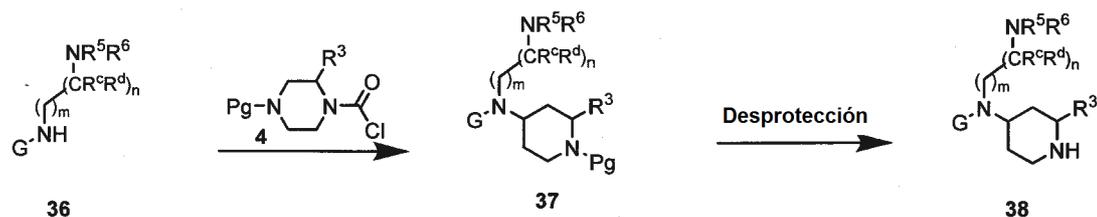
Esquema 4

El esquema 4 muestra un método alternativo de preparación del compuesto 32 de Fórmula I, en la que R^2 y R^{2a} son H y R^1 , R^{1a} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , m, n y p se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 3, la aminación del ceto éster 21 usando un síntón de amoniaco da el compuesto 30. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio, en presencia de formamida de 50 °C a 250 °C y/o a alta presión y/o con asistencia de microondas da la unidad bicyclica 23. La activación del compuesto 23 usando, por ejemplo, $POCl_3$ o $SOCl_2$, da la pirimidina activada y el desplazamiento del grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida 18 adecuada de 0 °C a 150 °C da la piperidina 31. La desprotección de la amina, (por ejemplo, para un grupo Boc, usando HCl en dioxano de 0 °C a 50 °C) y la funcionalización opcional final de la amina (por ejemplo, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 32. Si fuese necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



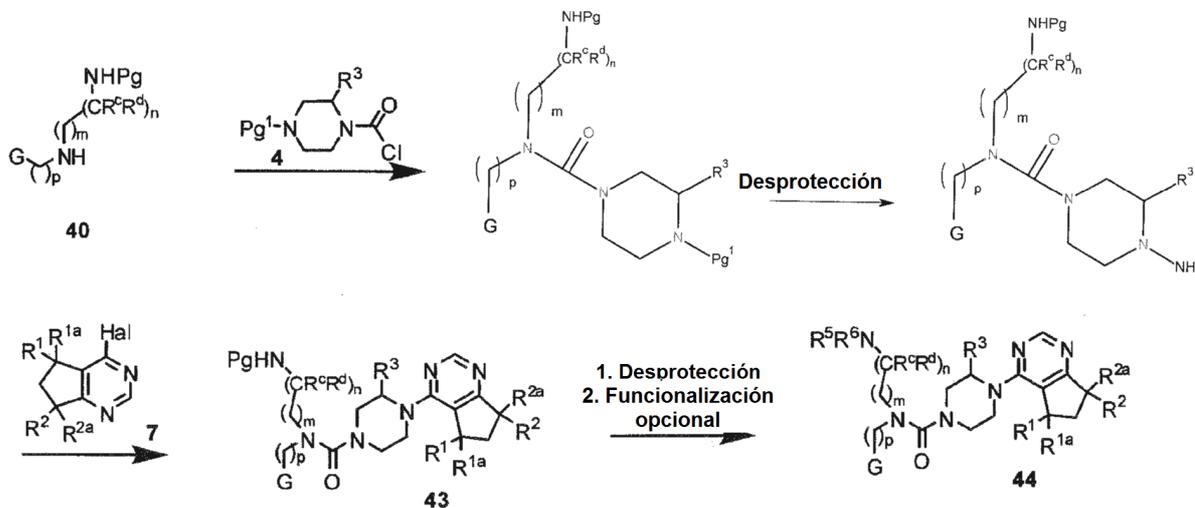
Esquema 5

El Esquema 5 muestra un método de preparación del compuesto 35 de Fórmula I, en la que R^2 es Flúor, R^{2a} es hidrógeno y R^1 , R^{1a} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , m, n y p se definen en el presente documento. De acuerdo con el Esquema 5, el tratamiento del alcohol 33 con un agente de fluoración, tal como DAST de -78 °C a 100 °C, da el derivado de flúor 34. La desprotección de la amina, (por ejemplo, para un grupo Boc, usando HCl en dioxano de 0 °C a 50 °C) y la funcionalización opcional final de la amina (por ejemplo alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar al compuesto final 35. Si fuese necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



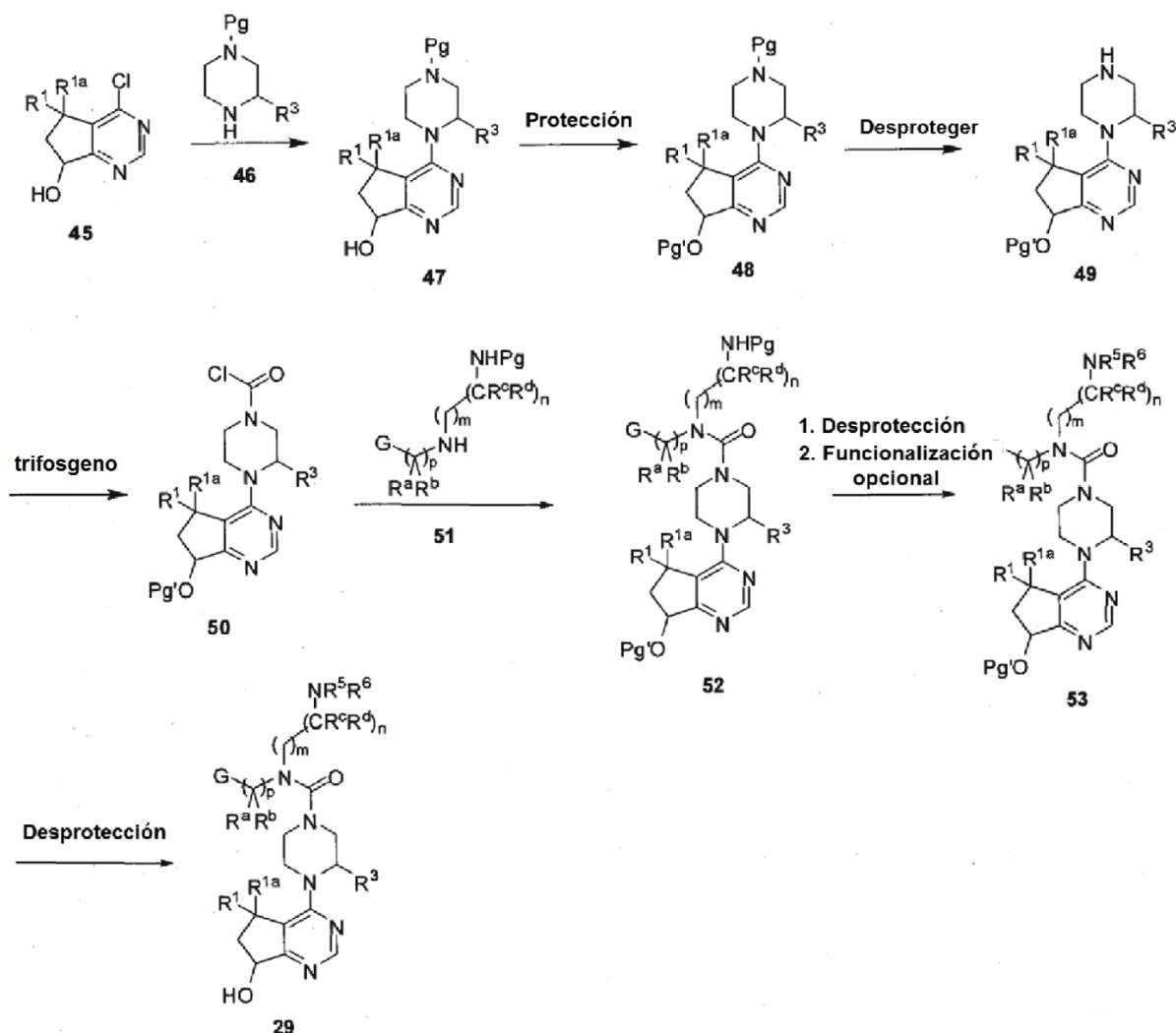
Esquema 6

El Esquema 6 muestra un método de preparación del compuesto 39 de Fórmula I, en la que p es 0; NR⁵R⁶ es tal, que la amina no puede acilarse adicionalmente por el compuesto 4; y R², R^{2a}, R¹, R^{1a}, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, m y n se definen en el presente documento. La acilación de la amina sustituida 36 con la acilpiperazina sustituida 4 en presencia de una base (tal como base de Hunig) de -20 °C a 100 ° da la piperazina protegida 37 (Pg = grupo protector). La retirada de este grupo protector (por ejemplo, para un grupo Boc, HCl en dioxano, o para un grupo Cbz, hidrogenación, etc.) da la piperazina 38. El tratamiento de esta piperazina 38 con la pirimidina halogenada 7 de 50 °C a 250 °C y/o a alta presión y/o con asistencia de microondas da el producto 39. Si fuese necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



Esquema 7

El Esquema 7 muestra un modo alternativo para la formación de (44) de Fórmula I, en la que R², R^{2a}, R¹, R^{1a}, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, R^d, m, p y n se definen en el presente documento y Pg y Pg¹ son grupos protectores con condiciones de retirada mutuamente excluyentes (por ejemplo, grupos Boc y Cbz). La acilación de la amina sustituida 40 con la acilpiperazina 4 en presencia de una base (tal como base de Hunig) de -20 °C a 100 °C da la piperazina protegida 41 (Pg = grupo protector). La retirada de este grupo protector (por ejemplo para un grupo Boc, HCl en dioxano, o para un grupo Cbz, hidrogenación, etc.) da la piperazina 42. El tratamiento de esta piperazina 42 con la pirimidina halogenada 7 de 50 °C a 250 °C y/o a alta presión y/o con asistencia de microondas da el intermedio 43. La retirada del grupo protector de amina (por ejemplo para un Boc, HCl en dioxano, de 0 °C a 50 °C, etc.) y la funcionalización opcional posterior (por ejemplo alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar al compuesto final 44. Si fuese necesario, estos análogos pueden después someterse a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



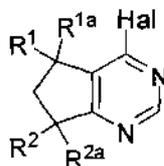
Esquema 8

El Esquema 8 muestra un modo alternativo en el que puede prepararse el compuesto 29 de Fórmula I, en la que R^2 es O, R^{2a} es H; R^1 , R^{1a} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , m, p y n se definen en el presente documento; y Pg y Pg' son grupos protectores con condiciones de retirada mutuamente excluyentes (por ejemplo grupos Boc y TBS - véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience). De acuerdo con el Esquema 8, se hace reaccionar el compuesto 45 con la piperazina sustituida deseada 46 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1 para proporcionar el compuesto 47. La protección de este alcohol 47 (por ejemplo, grupo TBS, usando TBSOTf en presencia de una base amina, tal como Hunig) da el compuesto 48. La retirada del grupo protector de amina [por ejemplo usando un ácido (por ejemplo TFA de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$) para un grupo Boc] da la amina libre 49. El tratamiento del compuesto 49 con un equivalente de fosgeno (tal como trifosgeno) da el intermedio activado 50 y el tratamiento posterior con la amina 51 en presencia de una base (por ejemplo base de Hunig de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$) da la urea 52. La retirada del grupo protector de amina recién introducido (Pg) en el compuesto 52 usando condiciones que se sabe que no afectan al grupo protector de hidroxilo (Pg') (por ejemplo TFA de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$ para un grupo Boc) y la funcionalización opcional posterior de la amina libre (por ejemplo, acilación, aminación reductora, etc.) en condiciones convencionales, da el compuesto totalmente funcionalizado 53. Finalmente, la retirada del grupo protector del alcohol (por ejemplo una fuente de fluoruro, tal como TBAF para un grupo TBS de $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a $+50\text{ }^\circ\text{C}$) da el compuesto final 54. Este compuesto 54 también puede someterse a técnicas de separación para proporcionar los diastereómeros individuales por separación quiral, separación quiral no convencional (por ejemplo cromatografía en columna, HPLC, SFC, etc), recristalización o técnicas de derivatización.

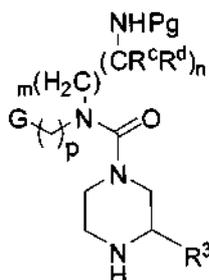
También pueden contemplarse procedimientos similares (sin las etapas protección/desprotección del alcohol) para compuestos en los que R^2 es H o F en lugar de OH.

Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un método de preparación de compuestos de Fórmula I, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

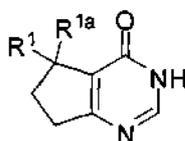


5 en la que R¹, R^{1a}, R² y R^{2a} son como se definen en el presente y Hal es un halógeno, con un compuesto de la fórmula:

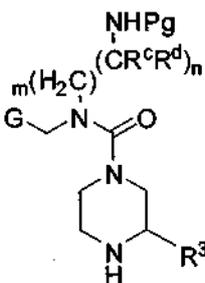


10 en la que G, R³, R^c, R^d, n, m y p son como se definen en el presente documento y Pg es un grupo protector como se define en el presente documento, seguido de desprotección y funcionalización opcional para preparar un compuesto de Fórmula I;

(b) activación de un compuesto de fórmula:

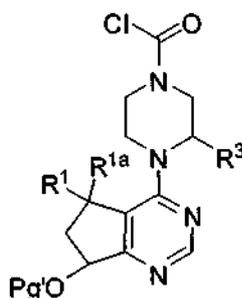


15 en la que R¹ y R^{1a} son como se definen en el presente documento, con POCl₃ o SOCl₂, seguido de desplazamiento con un compuesto de la fórmula:

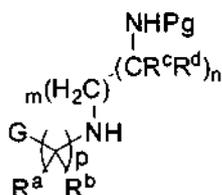


20 en la que G, R³, R^c, R^d, n y m son como se definen en el presente documento y Pg es un grupo protector como se define en el presente documento, seguido de desprotección y funcionalización opcional para preparar un compuesto de Fórmula I; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R¹, R^{1a} y R³ son como se definen en el presente documento y Pg' es un grupo protector como se define en el presente documento, con un compuesto de fórmula:



5 en la que G, R^a, R^b, R^c, R^d, n, m y p son como se definen en el presente documento y Pg es un grupo protector como se define en el presente documento, seguido de desprotección y funcionalización opcional para preparar un compuesto de Fórmula I.

10 En la preparación de compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determinará 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.

15 MÉTODOS DE SEPARACIÓN

20 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos pueden producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezcla de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o nombrado de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y los diastereómeros, y mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Por consiguiente, está invención también incluye todos los isómeros mencionados, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

25 Puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno del otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o series de etapas se separan y/o se purifican (en lo sucesivo separado) hasta el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas comunes en la técnica. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un disolvente o de un disolvente mixto, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos de cromatografía y aparatos de alta, media y baja presión; escala analítica pequeña; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía de capa fina o gruesa, así como técnicas de pequeña escala de capa fina y cromatografía ultrarrápida. Un experto en la materia aplicará las técnicas con más probabilidades de lograr la separación deseada.

30 Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

35 Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros, 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., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Pueden separarse mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

45 En el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina) y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la

separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereoméricas.

5 Como alternativa, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de
10 separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar 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 dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de
15 compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal e inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111).

Por el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros 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). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos
20 usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

El compuesto de la presente invención puede existir también en diferentes formas tautoméricas y todas las formas mencionadas están incluidas en el alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa misma manera.

35 ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención pueden administrarse a través de cualquier vía conveniente adecuada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdermal, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes habituales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, transportadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, y otros principios activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Howard C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (8ª Ed. 2004); Alfonso R. Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20ª Ed. 2000); y Raymond C. Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (5ª Ed. 2005). Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, emolientes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar al fármaco una presentación elegante (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65

COMPUESTOS DE FÓRMULA I PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO

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 las proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales, y/o cinasas de especificidad dual. Las afecciones mediadas por proteína cinasas AKT que pueden tratarse incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) De pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, microcítico no diferenciado, no microcítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, de pulmón no microcítico, de pulmón microcítico; (3) Gastrointestinales: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); (4) Del tracto genitourinario: de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma), de testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Del hígado (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) De huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor de células gigantes malignas, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Del sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis 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 de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia de cérvix pretumoral), ovarios (carcinoma de ovarios [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumor de células granulosa-tecales, tumor 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 (rhabdomyosarcoma 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 de Hodgkin [linfoma maligno]; (10) De piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, moles nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma; (12) De mama: de mama metastásico; adenocarcinoma de mama; (13) De colon; (14) De la cavidad oral; (15) Leucemia de células pilosas; (16) De cabeza y cuello; (17) y otros incluyendo enfermedad metastásica refractaria; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de esta invención también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones tales como artritis reumatoide, artrosis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, restenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis de injerto venoso, estenosis del injerto prostético peri-anastomótica, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición del daño neurológico debido a la reparación de tejidos, formación de tejido cicatrizal (y puede ayudar a la curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, particularmente bacterianas, víricas, retrovíricas o infecciones parasitarias (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasias, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplantes (como inmunosupresor), choque séptico, etc.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por proteínas cinasas AKT.

En el caso del cáncer, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o destruir las células

cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, puede medirse la eficacia, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

5 La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la patología y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesite tratamiento, pero puede sin embargo determinarse de manera rutinaria por un experto en la materia.

10 Esta invención también proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por proteínas cinasas AKT.

También se describe 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.

15 TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de esta invención y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratamiento. Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un compuesto antiinflamatorio que funciona mediante un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación farmacéutica en combinación o pauta terapéutica tiene preferiblemente actividades complementarias del compuesto de la presente invención de forma que no se afectan negativamente entre sí. Dichas moléculas están presentes en combinación de manera adecuada en cantidades que son eficaces para el fin previsto. Los compuestos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria, o de manera independiente y, si se administran de forma independiente esto puede tener lugar simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech, Inc./OSI Pharm.), Trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, Inc.); bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.); Rituximab (RITUXAN®, Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracil), Leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafarnib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremophor), y TAXOTERE® (docetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia).

40 ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

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 esta invención e instrucciones para su uso. Los envases adecuados incluyen por ejemplo, frascos, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. En envase puede estar formado a partir de varios materiales tales como vidrio o plástico. En envase puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo que es efectiva para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un detenedor perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

50 El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre o asociado al envase. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de esta invención puede usarse para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por cinasa AKT. La etiqueta o el prospecto puede indicar también que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

55 En determinadas realizaciones, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferentemente numerosas dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una ficha que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo, en la forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario inserto, que designa los días en el calendario de tratamiento en los que se han de administrar las dosis.

65 El kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de esta invención contenido en éste; y (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en este, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por cinasa AKT. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón

farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), suero salino tamponado con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

5 El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de esta invención y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de esta invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

10 En otras determinadas realizaciones en las que el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o un envase de hojas dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden estar contenidas en un único, recipiente sin dividir. En determinadas realizaciones, El kit comprende instrucciones para administrar los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando se administran preferentemente los componentes separados en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

15 Por consiguiente, un aspecto adicional de esta invención proporciona un kit para tratar un trastorno o enfermedad mediada por una cinasa Akt, en el que dicho kit comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) instrucciones para su uso.

20 En determinadas 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 mediada por una cinasa Akt. En una determinada realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita. En determinadas realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados. En otras realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo envase.

25 Aunque los compuestos de Fórmula I son principalmente valiosos como agentes terapéuticos para su uso en mamíferos, también son útiles siempre que sea necesario para controlar proteínas cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales, y/o cinasas de especificidad dual. Por tanto, son útiles como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

30 La actividad de los compuestos de esta invención pueden 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 cinasa. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a cinasas y puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de radiomarcador unido, o efectuando un experimento de competición donde se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos de cultivo celular útiles son bien conocidos para los expertos en la materia.

35 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación solo se ha elaborado a modo de ejemplo, y que pueden efectuarse numerosos cambios en la combinación y disposición de partes por los expertos en la materia sin apartarse del alcance de la invención, tal como se reivindica más adelante en el presente documento.

50 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de AKT-1 cinasa

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

60 Los materiales del ensayo se obtienen de un kit en bruto de ensayo de AKT IMAP, número de producto R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un tampón de reacción IMAP (5x). El tampón de reacción IMAP 1x diluido contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN₃ al 0,05 %. Se añade DTT de manera rutinaria a una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de su uso. También se incluye tampón de unión IMAP (5x), y reactivo de unión IMAP. La solución de unión se prepara como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1x de tampón de unión IMAP.

65

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

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

10 La AKT-1 usada se elabora a partir de AKT-1 de longitud completa humana recombinante que se activa con PDK1 y MAP cinasa 2.

15 Para efectuar el ensayo, se preparan soluciones madre de compuestos a 10 mM en DMSO. Las soluciones madre y el compuesto de control se diluyen en serie a 1:2 nueve veces en DMSO (10 μl de compuesto + 10 μl de DMSO) para dar diluciones en serie 50x a lo largo del intervalo de dosificación deseado. A continuación, se transfieren alícuotas de 2,1 μl de los compuestos en DMSO a una placa Costar 3657 que contiene 50 μl de ATP 10,4 μM en tampón de reacción IMAP 1x que contiene DTT 1 mM. Después de mezclar intensamente, se transfieren alícuotas de 2,5 μl a una placa ProxyPlate™-384 F.

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

25 Los compuestos de los Ejemplos 1-20 se ensayaron en el ensayo anterior y se descubrió que tenían valores de CI_{50} de menos de 1 μM .

Ejemplos preparativos

30 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 método de practicar la invención. Las personas expertas en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar diversos otros compuestos de la invención y los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se consideran incluidos dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, diferentes de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para preparar otros compuestos de la invención.

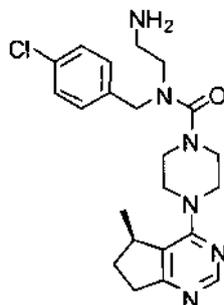
40 En los Ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, o TCI, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se adquirieron tetrahidrofurano ("THF"), diclorometano ("DCM"), tolueno y dioxano de Aldrich en frascos de cierre hermético seguro y se usaron según se recibieron.

45 Las reacciones expuestas más adelante se realizaron generalmente con presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o por calor.

50 Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Se obtuvieron espectros de RMN ^1H como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (indicados 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; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se indican en Hercios (Hz).

55

Ejemplo 1

5 (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida

10 Etapa 1: Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,3 g, 15,4 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente a una solución de 4-clorobenzaldehído (2 g, 14 mmol), 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (4,5 ml, 28,5 mmol, 1,2 equiv.) y ácido acético (2,5 ml) en dicloroetano (20 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante una noche antes de inactivarse con HCl 0,5 M (30 ml). Después, la mezcla se extrajo con diclorometano una vez y después se añadió salmuera. El precipitado se filtró y se secó para dar 2-(4-clorobencilamino)etilcarbamato de terc-butilo (3,58 g, 90 %), ES (IEN) m/e (M+H⁺) 285.

15 Etapa 2: Se añadió 4-(clorocarbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (233 mg, 0,83 mmol) a temperatura ambiente, a una solución de 2-(4-clorobencilamino)etilcarbamato de terc-butilo (235 mg, 0,83 mmol) y base de Hunig (0,2 ml, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano (1,6 ml). La reacción se dejó en agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)(4-clorobencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en forma de espuma (167 mg, 38 %). ES (IEN) m/e (M+H⁺) 531.

20 Etapa 3: Una mezcla de 4-((2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)(4-clorobencil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,38 mmol) en una solución de KOH/MeOH/H₂O (10 ml; preparada como una solución madre usando 10 g de KOH, 50 ml de MeOH y 25 ml de H₂O) se agitó durante 2 horas a 80 °C. La reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre NaSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(N-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxamido)etilcarbamato de terc-butilo (132 mg, 89 %). ES (IEN) m/e (M+H⁺) 397.

25 Etapa 4: Se añadieron (R)-(+)-pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), NaHCO₃ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l. La mezcla de reacción se enfrió con un baño enfriado con hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se añadió cuidadosamente a NaOEt (21 %, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se añadió HCl al 5 % (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se añadió a una solución calentada de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml). Después se añadió etanol en ebullición (300 ml) para dar una solución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con agua (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por destilación al vacío (73-76 °C a 0,8 mmHg) para dar 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (63 g, 64 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50 - 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

30 Etapa 5: Se enfrió 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) a -68 °C con isopropanol enfriado con hielo seco. Se burbujeó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m³h⁻¹ (5-7 ft³h⁻¹) de O₂) a través de la solución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se retiró al vacío y el residuo se disolvió en ácido acético (150 ml) y se enfrió con agua enfriada con hielo. Después, se añadió polvo de cinc (45 g). La solución se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 l) y NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

35 Etapa 6: Se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 ml) a una solución de una mezcla de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) en etanol (100 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriarse, el disolvente se retiró y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se extrajo con DMC (3 x 150 ml). El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo

(2:1) para dar (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56 %). EM (APCI+) [M+H]⁺183.

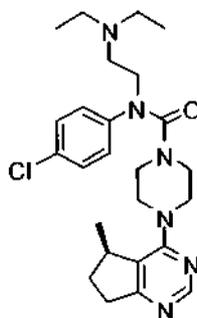
Etapa 7: Se añadieron Níquel Raney (15 g) y NH₄OH (20 ml) a una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmol) en agua destilada (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar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

Etapa 8: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en POCl₃ (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se retiró el exceso de POCl₃ al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). Después, la mezcla se añadió a NaHCO₃ saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 X 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Etapa 9: Se añadió (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (46 mg, 0,27 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de 2-(N-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxamido)etilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) y base de Hunig (0,1 ml, 0,75 mmol, 3 equiv.) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM, se secó y se concentró para proporcionar 2-(N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamido)etilcarbamato de (R)-terc-butilo (40 mg, 30 %). ES (IEN) m/e (M+H)⁺ 529.

Etapa 10: Una solución de HCl/dioxano a 0 °C se añadió a 2-(N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamido)etilcarbamato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,075 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de la retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida (32 mg, 90 %). ES (IEN) m/e (M+H)⁺ 429,2. RMN ¹H: δ = 8,56 (s, 1H), δ = 7,23 - 7,56 (dd, 4H), δ = 4,51 (s, 2H), δ 3,97 - 4,19 (m, 4H), δ = 3,70 (m, 1H), δ = 3,61 (m, 4H), δ = 3,40 - 3,43 (t, 2H), δ = 2,96 - 3,15 (m, 4H), δ = 2,42 (m, 1H), δ = 1,89 (m, 1H), δ = 1,21 - 1,22 (d, 3H).

Ejemplo 2



(R)-N-(4-clorofenil)-N-(2-(diethylamino)etil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida

Etapa 1: Se enfrió pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) a -78 °C usando un baño de isopropanol enfriado con hielo. La mezcla se sometió a ozonólisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En este momento, cesó la generación de ozono y la reacción se retiró del baño enfriado con hielo. Se burbujó ozono hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones polvo de Zn (65 g, 993 mmol) durante 30 minutos. Después la reacción se dejó agitar durante 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite para retirar el polvo de Zn. 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 para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo en forma de un líquido (107 g, 95 %).

Etapa 2: Se añadió acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una solución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual se había completado según se juzgó por TLC y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para retirar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H₂O, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite. CL/EM (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

Etapa 3: Una solución que contenía 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato de amonio (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) 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 2 l extraído únicamente con N. Después, se retiró el exceso de formamida por destilación a alto vacío. Una vez se detuvo la formación de formamida, el aceite restante en el aparato de destilación se disolvió 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 de color pardo resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió esta solución usando un embudo de decantación a una solución en agitación de éter (aprox. 5 vol. de éter frente a solución de DCM), produciendo algo de precipitado de color pardo. Este precipitado de color pardo se retiró por filtración a través de un embudo sinterizado de porosidad media que se enjuagó con éter y se dispuso. El filtrado se concentró, la trituración en éter se repitió dos veces más y después se secó en una línea de alto vacío para dar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, rendimiento del 65,00 %) en forma de un sólido pastoso. CL/EM (APCI-) m/z 149,2.

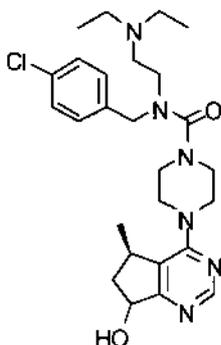
Etapa 4: Se añadió lentamente POCl₃ puro (463,9 ml, 5067 mmol) mediante un embudo de adición, a una solución a 0 °C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 l). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se completó según se determinó por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se inactivó en 4 porciones de la siguiente manera: La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se añadió gota a gota en un vaso de precipitados que contenía hielo y una solución enfriada saturada de NaHCO₃ en un baño enfriado con hielo. Una vez que se completó la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla inactivó, se agitó durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa del POCl₃ antes de transferir al embudo de decantación. La mezcla se transfirió al embudo de decantación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice de la siguiente manera: se suspendió gel de sílice (1 kg) en 9:1 hexano:acetato de etilo en un embudo de vidrio sinterizado de 3 l, se asentó el sílice al vacío, se cubrió con arena. El material en bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano y el compuesto eluyó usando un matraz de brazo lateral de 1 l al vacío. Los subproductos con alto Fr se eluyeron en primer lugar, después (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento del 61,09 %) en forma de un aceite.

Etapa 5: Se añadió 4-cloro-anilina (0,5 g, 3,9 mmol) a una solución de hidrobromuro de 2-bromo-N,N-dietiltilamina (1,12 g, 4,3 mmol) y N,N-diisopropiltilamina (2 ml, 11,7 mmol) en tolueno (7,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (1 X 20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 4-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)bencenammina en forma de un aceite que se usó sin purificación. EM (APCI+) [M+H]⁺ 227,3.

Etapa 6: Se añadió 4-clorocarbonil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,97 g, 3,9 mmol) a una solución de 4-cloro-N-(2-(dietilamino)etil)bencenammina (884 mg, 3,9 mmol) y N,N-diisopropiltilamina (1,9 ml, 11,7 mmol) en DCM (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 X 20 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(N-(4-clorofenilo)-N-(2-(dietilamino)etil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (311 mg, 18 %). EM (APCI+) [M+H]⁺ 439,4. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 3,24 - 3,21 (m, 4H), 3,15 - 3,12 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,52 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 7: Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 4-(N-(4-clorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (311 mg, 0,7 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en n-butanol (2 ml). Se añadió N,N-diisopropiltilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) seguido de (R)-4-cloro-6,7-dihidro-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidina (113 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (2 X 20 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar N-(4-clorofenil)-N-(2-(dietilamino)etil)-4-((R)-6,7-dihidro-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida (39,9 mg, 12 %). EM (APCI+) [M+H]⁺ 471,3. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,49 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 4H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,39 - 3,02 (m, 11H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 3



5 N-(4-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-4-((5R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida

10 Etapa 1: Se añadieron (R)-(+)-Pulegona (76,2 g, 0,5 mmol), NaHCO₃ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l. La mezcla de reacción se enfrió con un baño enfriado con hielo en nitrógeno. Se añadió gota a gota bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se añadió cuidadosamente a NaOEt (21 %, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se añadió HCl al 5 % (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se añadió a una solución calentada de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml) y después se añadió etanol en ebullición (300 ml) para dar una solución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con agua (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por destilación al vacío (73-76 °C a 0,8 mmHg) para dar 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (63 g, 64 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50 - 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

25 Etapa 2: Se enfrió 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) a -68 °C con isopropanol enfriado con hielo seco. Se burbujó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m³h⁻¹ (5-7 ft³h⁻¹) de O₂) a través de la solución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se retiró al vacío y el residuo se disolvió en ácido acético (150 ml) y se enfrió con agua enfriada con hielo. Después se añadió polvo de cinc (45 g). La solución se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 l) y NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

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

40 Etapa 4: Se añadieron 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 mmol) en agua destilada (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99 %). EM (APCI+) [M+H]⁺ 151.

45 Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en POCl₃ (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 minutos. El exceso de POCl₃ se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). Después, la mezcla se añadió a NaHCO₃ saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 X 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

50 Etapa 6: Se añadió m-CPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml). Después se añadió

Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 X 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25 °C). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-óxido (1,45 g, 53 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7: Una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-óxido (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, se retiró el exceso de disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30 - 6,03 (m, 1H), 3,60 - 3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8, 2H), 1,38 (d, J = 7,2, 1H). EM (APCI+) [M+H]⁺227.

Etapa 8: Se convirtió acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo en (5R)-4-cloro-6,7-dihidro-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol mediante tratamiento con LiOH en H₂O/THF, seguido de un tratamiento ácido (HCl 2 N en agua) para retirar el grupo acetato.

Etapa 9: Se añadió 4-clorobencilamina (1,0 ml, 8,2 mmol) a una solución de clorhidrato de 2-bromo-N,N-dietiltilamina (2,4 g, 9,0 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 25 mmol) en diclorometano (16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, la mezcla se concentró para dar N1-(4-clorobencil)-N2,N2-dietiltilano-1,2-diamina en forma de un aceite que se usó inmediatamente sin purificación.

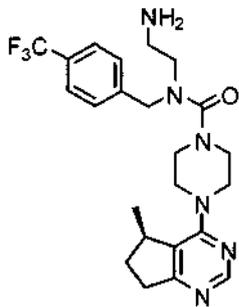
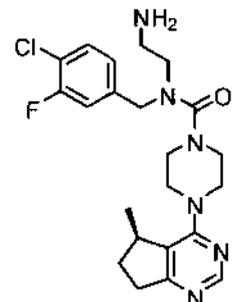
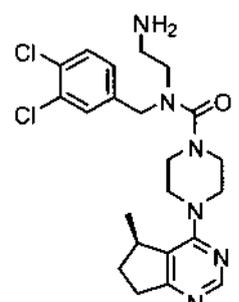
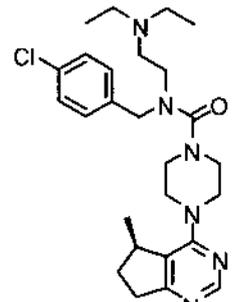
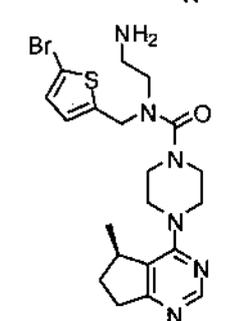
Etapa 10: Se añadió 4-clorocarbonil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (245 mg, 0,99 mmol) a una solución de N1-(4-clorobencil)-N2,N2-dietiltilano-1,2-diamina (235 mg, 0,98 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 2,94 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (2 ml) y se extrajo con DCM (2 X 5 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-(N-(4-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 45 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 4H), 3,25 - 3,20 (m, 4H), 3,18 (t, J = 6,8 Hz, 2 Hz), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,49 (c, J = 7,2 Hz, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 11: Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de 4-(N-(4-clorobencil)-N-(2-(dietil-amino)etil)carbamoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en n-butanol (1 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,6 mmol) a la solución. Después, se añadió (5R)-4-cloro-6,7-dihidro-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (37 mg, 0,20 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con H₂O (1 ml) y se extrajo con DCM (2 X 5 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar N-(4-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-4-((5R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida (19,9 mg, 21 %). EM (APCI+) [M+H]⁺ 501,3. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 5,50 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 3,6, 8,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 4H), 4,14 - 4,04 (m, 4H), 3,94 - 3,81 (m, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 8H), 3,20 - 3,00 (m, 16H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 4H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3 Hz), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3 Hz).

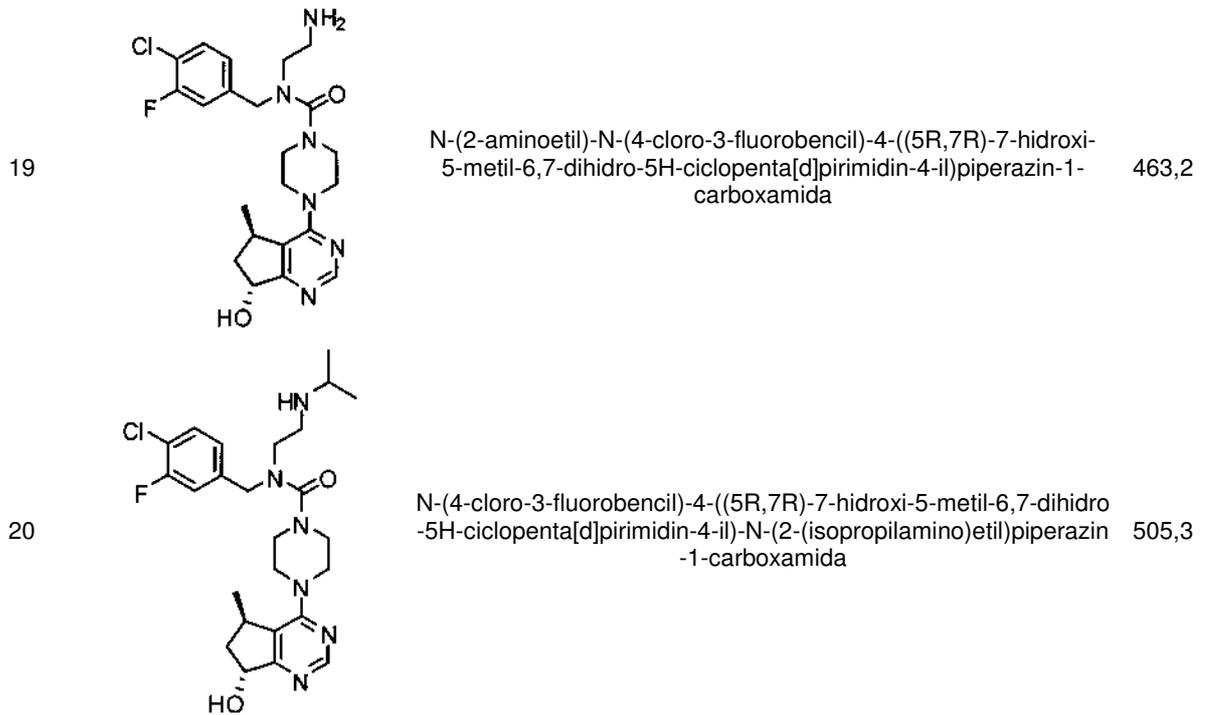
Los Ejemplos 4-14 mostrados en la Tabla 1 también pueden realizarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM
4		(R)-N-(2-aminoetil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)to)encil)piperazin-1-carboxamida	495

5		(R)-N-(2-aminoetil)-N-(2,4-diclorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	463,1
6		(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-yodobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	521,1
7		(R)-N-(2-aminoetil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxamida	479,2
8		(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-fluorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	413,2
9		(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-bromobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	473,1

10		<p>(R)-N-(2-aminoetil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxamida</p>	463
11		<p>(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida</p>	447,1
12		<p>(R)-N-(2-aminoetil)-N-(3,4-diclorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida</p>	463,1
13		<p>(R)-N-(4-clorobencil)-N-(2-(dietilamino)etil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida</p>	485,3
14		<p>(R)-N-(2-aminoetil)-N-((5-bromotiofen-2-il)metil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida</p>	479

15		N-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-((R)-pirrolidin-3-il)piperazin-1-carboxamida	489,2
16		N-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-((S)-pirrolidin-3-il)piperazin-1-carboxamida	489,2
17		N-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-(piperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	503,2
18		N-(azetidin-3-il)-N-(4-cloro-3-fluorobencil)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	475,2

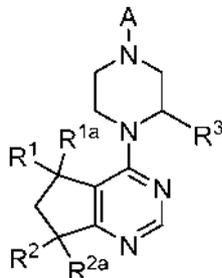


5 Aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que estas no pretenden limitar la invención se limite a dichas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden estar incluidas en el alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Por tanto, la descripción anterior se considera solo como ilustrativa de los principios de la invención.

10 Las palabras "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" e "incluyen", cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, se pretende que especifiquen la presencia de las características indicadas, números enteros, componentes o etapas, pero no impiden la presencia o la adición de una o más de otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos adicionales de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de Fórmula I:



I

5 o un enantiómero o una sal del mismo, en la que:

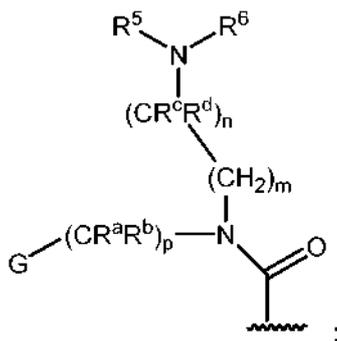
R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

R^2 es H, OH, OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F;

10 R^3 es H, Me, Et o CF_3 ;

A es



15 G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R^5 y R^6 son independientemente H, OCH_3 , cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 o O (alquilo C_1-C_3), heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilmetilo o $C(=O)$ (alquilo C_1-C_3) o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, oxo, O (alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6), N (alquilo C_1-C_6)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, oxetanilo o tetrahidropirano,

20 o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , O (alquilo C_1-C_3), $C(=O)CH_3$, NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$, ciclopropilmetilo y alquilo C_1-C_3 , o R^c es hidrógeno y R^d y R^e , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno;

R^a y R^b son H,

o R^a es H, y R^b y R^e , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno;

R^c y R^d son H o Me,

30 o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

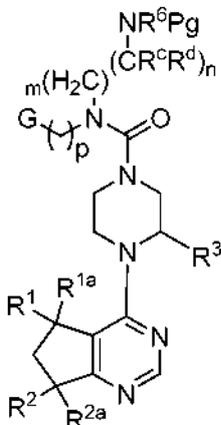
cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O (alquilo C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , S (alquilo C_1-C_6), CN, OCH_2 -fenilo, NH_2 , NO_2 , NH (alquilo C_1-C_6), N (alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH, SO_2 (alquilo C_1-C_6), $C(=O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂;

35 m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y

p es 0 o 1;

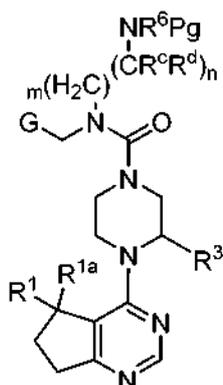
que comprende:

(a) desproteger un compuesto de fórmula:



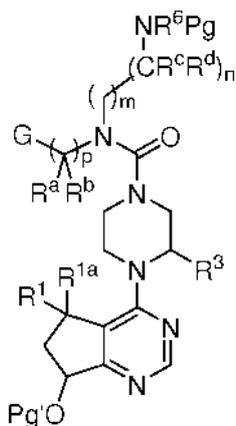
5 en la que Pg es un grupo protector, y la funcionalización opcional en las condiciones que proporcionan el compuesto de Fórmula I o el enantiómero o la sal del mismo; o

(b) desproteger un compuesto de fórmula:



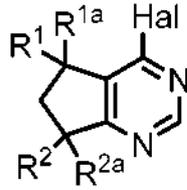
10 en la que Pg es un grupo protector, y la funcionalización opcional en las condiciones que proporcionan el compuesto de Fórmula I o el enantiómero o la sal del mismo; o

(c) desproteger un compuesto de fórmula:



15 usando las condiciones conocidas que no afectan al grupo protector de hidroxilo Pg', y la funcionalización opcional posterior en las condiciones que proporcionan el compuesto de Fórmula I o el enantiómero o la sal del mismo, seguido de la retirada del grupo protector de alcohol Pg, en la que Pg' y Pg son grupos protectores; o

(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



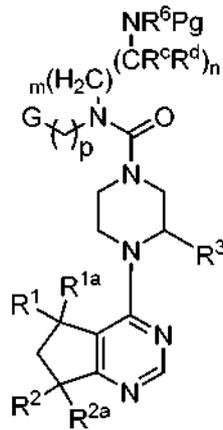
en la que Hal es un halógeno, con un compuesto de fórmula:



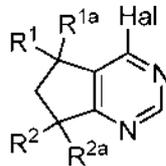
5 de 50 °C a 250 °C y/o a alta presión y/o con asistencia de microondas, para proporcionar el compuesto de Fórmula I o el enantiómero o la sal del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:

10 (a) preparar un compuesto de fórmula:



haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

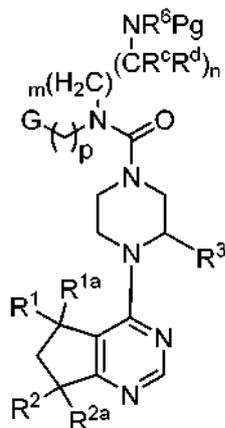


15

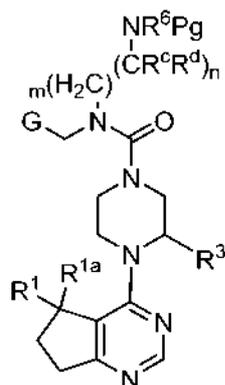
en la que Hal es un halógeno, con un compuesto de la fórmula:



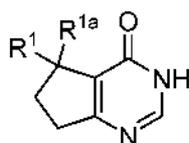
en la que Pg es un grupo protector, en las condiciones que proporcionan el compuesto de fórmula:



- 5 o el enantiómero o la sal del mismo; o
(b) preparar un compuesto de fórmula:

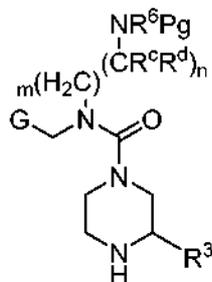


activando un compuesto de fórmula:

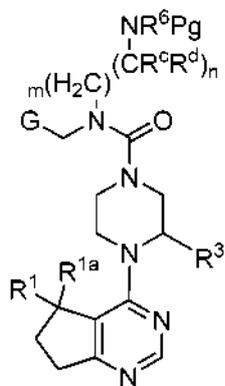


10

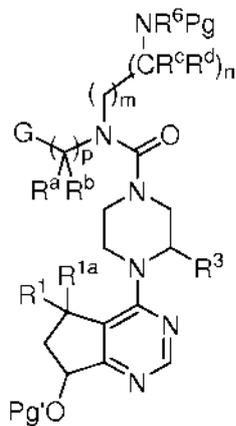
con POCl₃ o SOCl₂, seguido de desplazamiento con un compuesto de la fórmula:



en la que Pg es un grupo protector, en las condiciones que proporcionan el compuesto de fórmula:

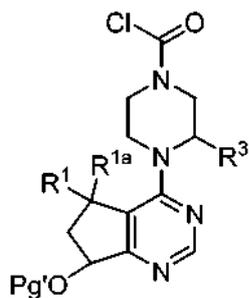


o el enantiómero o la sal del mismo; o
(c) preparar un compuesto de fórmula:

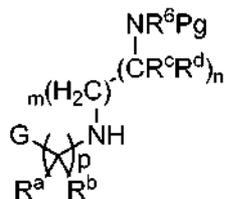


5

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

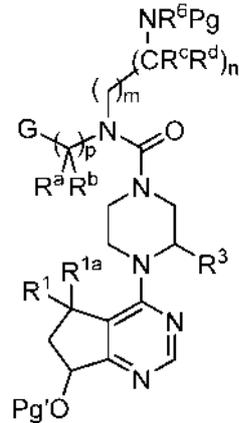


en la que Pg' es un grupo protector, con un compuesto de fórmula:



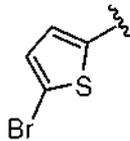
10

en la que Pg es un grupo protector, en las condiciones que proporcionan el compuesto de fórmula:

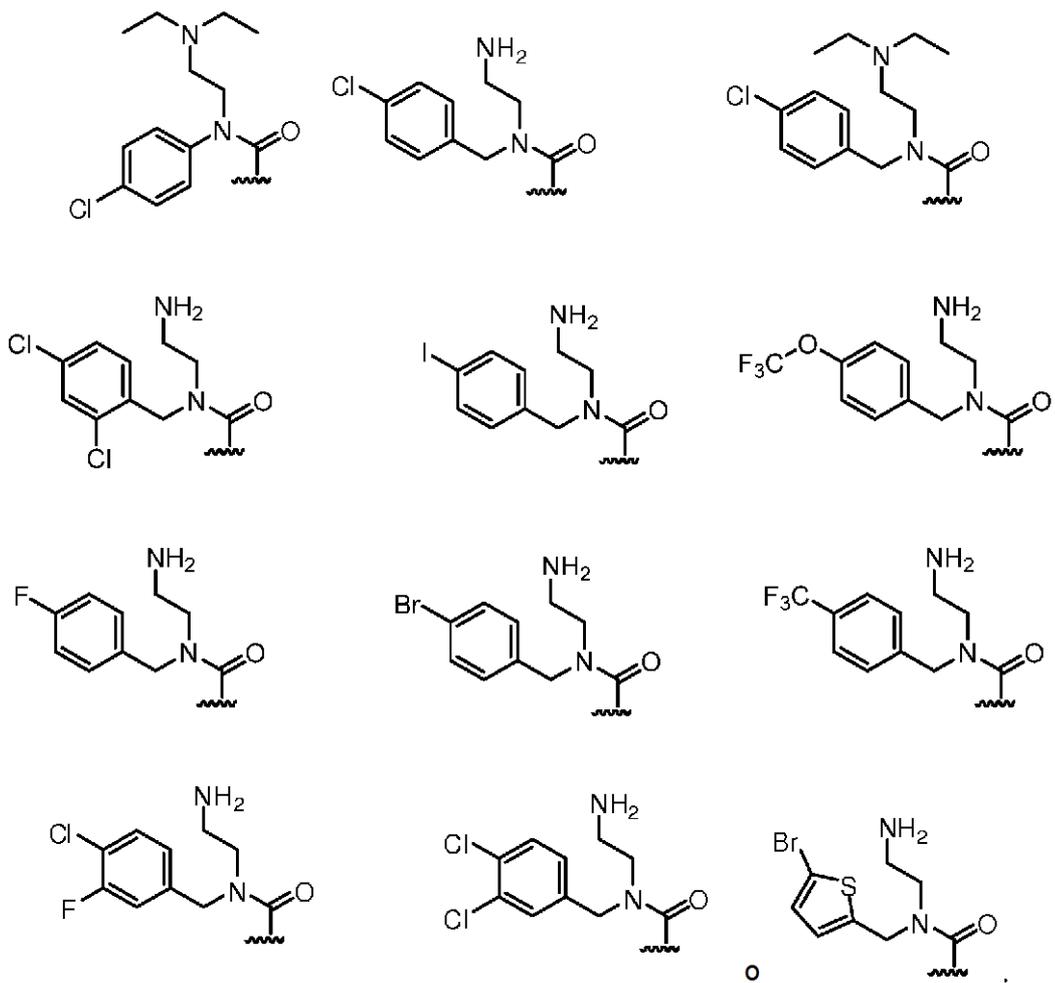


o el enantiómero o la sal del mismo.

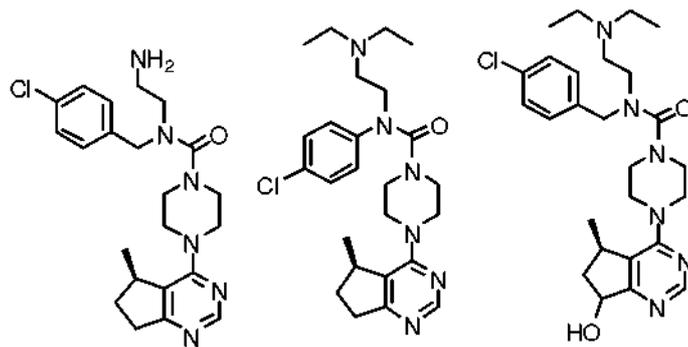
- 5 3. El método de la Reivindicación 1 o de la Reivindicación 2, en el que R³ es H, metilo o etilo.
4. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es hidrógeno o metilo.
- 10 5. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que R^{1a} es hidrógeno o metilo.
6. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en el que R² es H, F u OH.
7. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en la que R^{2a} es H o F.
- 15 8. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en el que G es 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo o

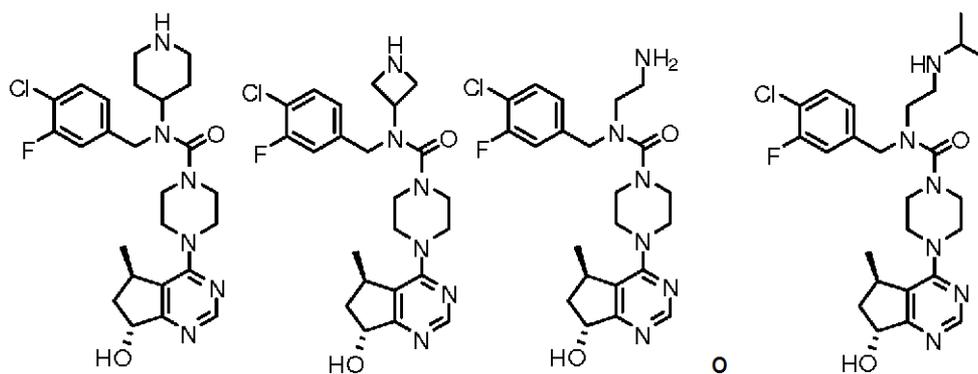
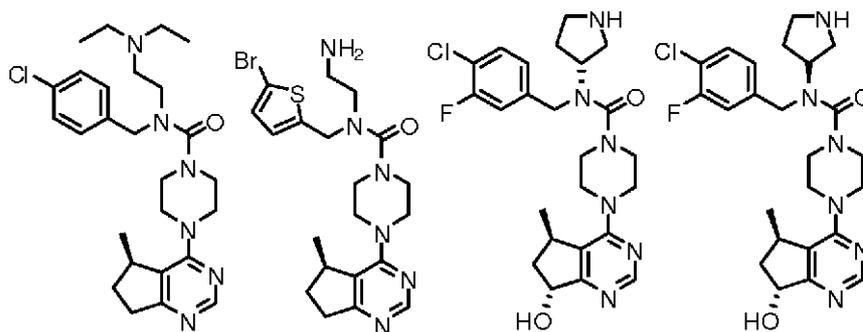
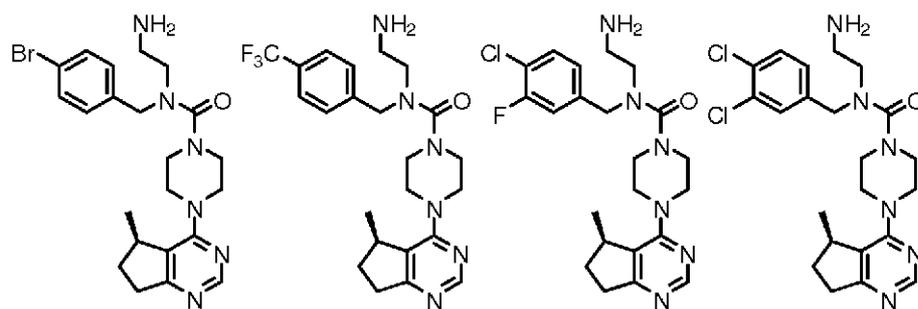
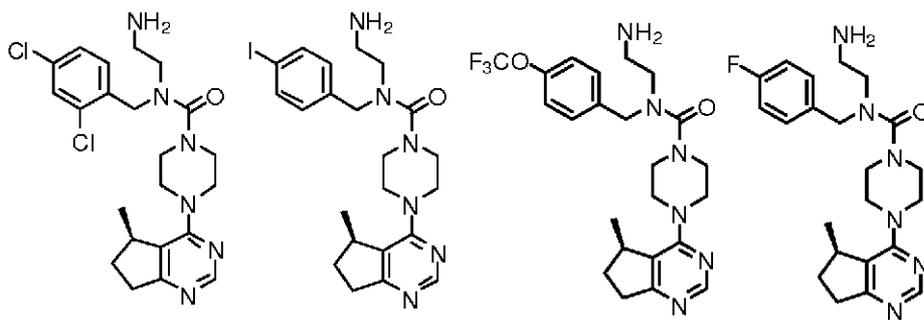


- 20 9. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en el que R^a es H, R^b es H, R^c es H, R^d es H.
10. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en el que R⁵ es H o etilo y R⁶ es H o etilo.
11. El método de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en el que A es:

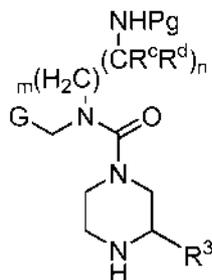


12. El método de la Reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I es





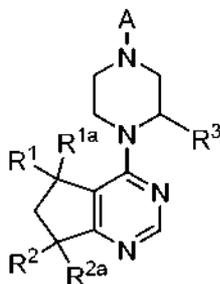
13. Un compuesto de fórmula



o un enantiómero o una sal del mismo, en la que:

- 5 R^3 es H, Me, Et, o CF_3 ;
 G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;
 R^c y R^d son H o Me,
 10 o R^c y R^d , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;
 cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , S(alquilo C_1-C_6), CN, OCH_2 -fenilo, NH_2 , NO_2 , NH-(alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH, SO_2 (alquilo C_1-C_6), $C(=O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂;
 m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y
 15 Pg es un grupo protector de nitrógeno.

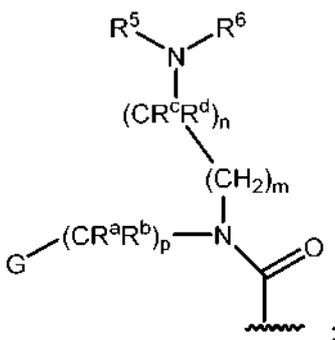
14. Un compuesto de fórmula I



I

20 o un enantiómero o una sal de los mismos, en combinación con un segundo fármaco para su uso en el tratamiento de una afección mediada por una proteína cinasa AKT seleccionada entre una afección inflamatoria, hiperproliferativa, cardiovascular, neurodegenerativa, ginecológica, y enfermedades y trastornos dermatológicos, en donde:

- 25 R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;
 R^2 es H, OH, OMe o F;
 R^{2a} es H, Me o F;
 R^3 es H, Me, Et o CF_3 ;
 A es



30

G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R⁵ y R⁶ son independientemente H, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃), heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C₁-C₃), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y alquilo C₁-C₃, o R^c es hidrógeno y R^d y R^e junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno;

R^a y R^b son H,

o R^a es H, y R^b y R^e junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno;

R^c y R^d son H o Me,

o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

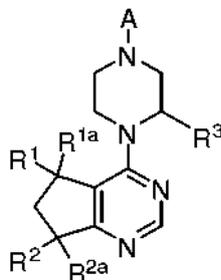
m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y p es 0 o 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en la que la afección mediada por proteína cinasa AKT es cáncer.

16. El compuesto de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15, en el que el segundo fármaco se selecciona entre Erlotinib, Trastuzumab, bevacizumab, Rituximab, Bortezomib, Fulvestrant, Sutent, Letrozol, mesilato de Imatinib, PTK787/ZK 222584, Oxaliplatino, 5-fluorouracilo, Leucovorina, Rapamicina, Lapatinib, Lonafarnib, Sorafenib, Gefitinib, AG1478, AG1571, tiotepa, ciclofosfamida, doxorubicina, paclitaxel, Abraxane (RTM) (libre de cremofor) y docetaxel.

17. Un kit para tratar una afección mediada por proteína cinasa AKT, en donde dicho kit comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I:



I

o un enantiómero o una sal del mismo, en la que:

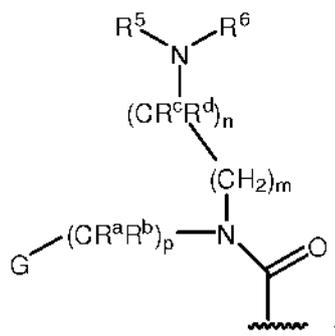
R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H, OH, OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F;

R³ es H, Me, Et o CF₃;

A es



G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^e o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R⁵ y R⁶ son independientemente H, OCH₃, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃), heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃) o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropirranilo,

o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C₁-C₃), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y alquilo C₁-C₃, o R^c es hidrógeno y R^d y R^e junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno;

R^a y R^b son H,

o R^a es H, y R^b y R⁶, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno;

R^c y R^d son H o Me,

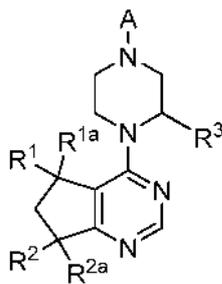
o R^c y R^d, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo;

cada R^e es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂-fenilo, NH₂, NO₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N-(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

m y n son independientemente 0, 1, 2 o 3 con la condición de que (m + n) debe ser igual a 2, 3 o 4; y p es 0 o 1; y

b) instrucciones para su uso.

18. Un compuesto de Fórmula I:



I

o un enantiómero o una sal del mismo, en la que:

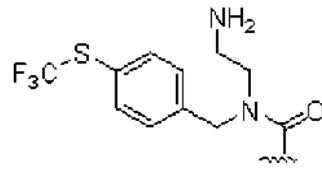
R¹ y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, vinilo, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H, OH, OMe o F;

R^{2a} es H, Me o F;

R³ es H, Me, Et o CF₃;

caracterizado por que A es



19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, que es:

