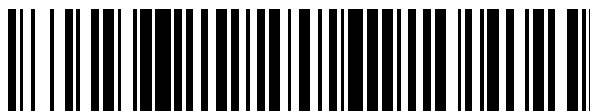


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 268**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2015 PCT/GB2015/050494**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15124941**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2015 E 15706282 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3107914**

54 Título: **Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diamina como inhibidores de CDK y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

21.02.2014 GB 201403093

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

30.07.2019

73 Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED (33.3%)

**Angel Building, 407 St. John Street,
London, Greater London EC1V 4AD, GB;
IP2IPO INNOVATIONS LIMITED (33.3%) y
EMORY UNIVERSITY (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BONDKE, ALEXANDER;
KROLL, SEBASTIAN;
BARRETT, ANTHONY;
FUCHTER, MATTHEW;
SLAFER, BRIAN;
ALI, SIMAK;
COOMBES, CHARLES y
SNYDER, JAMES PATRICK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 721 268 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diamina como inhibidores de CDK y su uso terapéutico

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud está relacionada con la solicitud de patente de Reino Unido número 1403093.6 presentada el 21 de febrero de 2014.

10 **Campo técnico**

La presente invención pertenece generalmente al campo de los compuestos terapéuticos. Más específicamente, la presente invención pertenece a determinados compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diamina (denominados en el presente documento como compuestos "PPDA" que, entre otros, inhiben (por ejemplo, inhiben selectivamente) 15 CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.). La presente invención pertenece también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir CDK; y tratar trastornos que incluyen: trastornos que están asociados con CDK; trastornos que son el resultado de una actividad inadecuada de una quinasa dependiente de ciclina (CDK); trastornos que se asocian con una mutación de CDK; trastornos que se 20 asocian con una expresión en exceso de CDK; trastornos que se asocian con una activación anterior de la ruta de CDK; trastornos que se mejoran mediante la inhibición de CDK; trastornos proliferativos; cáncer; infecciones víricas (incluyendo VIH); trastornos neurodegenerativos (incluidas enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson); isquemia; enfermedades renales; y trastornos cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis). Opcionalmente, el tratamiento comprende además un tratamiento (por ejemplo, tratamiento simultáneo o secuencial) con un principio 25 activo adicional que es, por ejemplo, un inhibidor de la aromatasas, un antiestrógeno, un bloqueante de Her2, un agente quimioterapéutico citotóxico, etc.

Antecedentes

30 Se citan en el presente documento numerosas publicaciones a fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que la invención pertenece.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, salvo que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprende", y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero indicado o etapa o un grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro entero e etapa o grupo de enteros o etapas.

Debe destacarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "uno", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por 40 tanto, por ejemplo, la referencia a "un transportador farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos transportadores y similares.

Los intervalos se expresan a menudo como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde un valor 45 particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización.

Esta divulgación incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es un reconocimiento que cualquier información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante 50 para la invención actualmente reivindicada, o que cualquier publicación específica o implícitamente citada sea técnica anterior.

Proteína quinasa dependiente de ciclina (CDK)

55 Las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son las subunidades catalíticas de una familia de 21 serina/treonina proteína quinasas (véase, por ejemplo, Malumbres et al., 2009), algunas de las cuales controlan la progresión de la célula a través de las etapas del crecimiento, la replicación del ADN y la mitosis (véase, por ejemplo, Pines, 1995; Morgan, 1995). La activación de CDK específicas es necesaria para la progresión adecuada a través de las diferentes etapas del ciclo celular y la entrada en la siguiente etapa del ciclo celular. CDK4 y CDK6 son 60 necesarias para la progresión a través de la fase de crecimiento (G1), CDK2 en la síntesis de ADN (fase S) y CDK1 para la mitosis y la división celular (fase M). La regulación de la actividad de las CDK del ciclo celular es fundamental para la sincronización correcta de la progresión de la célula a través de las etapas del ciclo celular y sus actividades se regulan a muchos niveles, incluida la formación de complejos con ciclinas específicas (ciclinas de clase A, B, D y E; estas ciclinas se sintetizan y degradan a través de las etapas del ciclo celular), inhibidores de CDK (CDKI), en particular CIP/KIP y las CDKI de tipo INK (véase, por ejemplo, Sherr et al., 1995), así como la fosforilación y 65 desfosforilación en restos específicos. El estado de fosforilación de un resto de treonina específico en el bucle de

activación, el así denominado bucle T, es una modificación clave de la actividad de las CDK del ciclo celular (véase, por ejemplo, Fisher et al., 1994).

5 La desregulación de la actividad de CDK es un componente importante de muchas patologías, generalmente a través de una activación elevada y/o inadecuada, tal como las propias CDK mutadas de forma infrecuente. Los ejemplos raros de mutaciones de CDK en el ciclo celular incluyen las familias de CDK4 con melanoma hereditario que da como resultado una insensibilidad a las CDKI de INK4 (véase, por ejemplo, Zuo et al., 1996). Las mutaciones inactivantes en el gen CDKN2A, que codifica las CDKI de p16INK4 y p14ARF, son más comunes en melanoma hereditario (véase, por ejemplo, Hansson, 2010), estas mutaciones se asocian también con mayor incidencia de
10 cáncer de mama y de páncreas en las familias afectadas (véase, por ejemplo, Borg et al., 2000). CDK4 y CDK6 se pueden amplificar y/o expresar en exceso en cáncer, sus efectores de ciclina, las ciclinas de tipo D, se amplifican y/o se expresan en exceso también a menudo, mientras que los inhibidores de CDK4/CDK6 (genes INK4) están eliminados frecuentemente en muchos tipos de cánceres y/o experimentan silenciamiento epigenético (véase, por ejemplo, Ortega et al., 2002). Las ciclinas de tipo E interactúan con CDK2 para su actividad y frecuentemente se
15 expresan en exceso en el cáncer, aunque las proteínas p21 y p27 inhibitoras que actúan sobre CDK2, así como CDK1, están silenciadas epigenéticamente en el cáncer (véanse, por ejemplo, Malumbres et al., 2001; Jones et al., 2007). La regulación en exceso de las actividades de las CDK del ciclo celular es por tanto fundamental para el desarrollo y la progresión del cáncer.

20 CDK7, otro miembro de la familia CDK, que se compleja con la ciclina H y MAT1, fosforila las CDK del ciclo celular en la activación del bucle T, para promover sus actividades (véase, por ejemplo, Fisher et al., 1994). Por tanto, se ha propuesto que la inhibición de CDK7 proporcionaría un potente medio de inhibir la progresión del ciclo celular, que puede ser especialmente relevante dado que existe una evidencia convincente procedente de estudios de inactivación génica en ratones por carecer de un requerimiento absoluto de CDK2, CDK4 y CDK6 para el ciclo
25 celular, al menos en la mayoría de tipos celulares (véase, por ejemplo, Malumbres et al., 2009), mientras que diferentes tumores parecen requerir alguna, pero independientes de las otras CDK de la interfase (CDK2, CDK4, CDK6). Recientes estudios genéticos y bioquímicos han confirmado la importancia de CDK7 para la progresión del ciclo celular (véase, por ejemplo, Larochelle et al., 2007; Ganuza et al., 2012).

30 Además de su papel como quinasa activadora de CDK (CAK), CDK7/ciclina H/MAT1, en complejo con el factor de transcripción basal TFIIH, fosforila la ARN polimerasa II (PolII) en su dominio del extremo C (CTD) (véanse, por ejemplo, Lu et al., 1995; Serizawa et al., 1995). CDK9, otro miembro de la familia, se requiere también para la fosforilación de PolII CTD. La PolII CTD está formada por una repetición de siete aminoácidos que tiene la secuencia Tirosina- Serina-Prolina-Treonina-Serina-Prolina-Serina (YSPTSPS), estando presentes 52 repeticiones del septeto
35 YSPTSPS en la PolII CTD de mamífero. Se requiere la fosforilación de la serina-2 (S2) y la serina-5 (S5) por CDK7 y CDK9 para liberar PolII del promotor génico al inicio de la transcripción. CDK7 parece actuar antes de la CDK9, ya que la fosforilación de S5 por CDK7 precede a la fosforilación de S2 por CDK9 (véase, por ejemplo, Larochelle et al., 2012). Los inhibidores de la transcripción tales como flavopiridol, así como los inhibidores de CDK que inhiben CDK7 y CDK9 demuestran la utilidad potencial de la inhibición de CDK7 y CDK9 en el cáncer (véase, por ejemplo, Wang et al., 2008). Además de su acción en la fosforilación de PolII CTD, CDK7 y CDK9 se han implicado en la regulación de
40 las actividades de numerosos factores de transcripción, incluidos el receptor del estrógeno asociado con el cáncer de mama (ER) (véanse, por ejemplo, Chen et al., 2000), receptores retinoides (véase, por ejemplo, Rochette-Egly et al., 1997; Bastien et al., 2000), el receptor de andrógenos (véase, por ejemplo, Chymkowitz et al., 2011; Gordon et al., 2010), así como el p53 supresor del tumor (Lu et al., 1997; Ko et al., 1997; Radhakrishnan et al., 2006; Claudio et al., 2006).

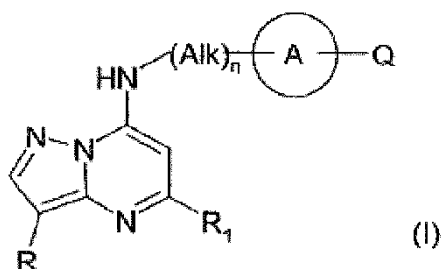
45 CDK8, un componente del complejo mediador que regula la transcripción génica, mediante un mecanismo que implica la interacción entre los factores de transcripción y la maquinaria de transcripción basal de PolII, fosforila también los factores de transcripción para regular sus actividades (véase, por ejemplo, Alarcon et al., 2009). CDK8 parece también ser importante para regular el reinicio de la transcripción. La importancia de CDK8 en el cáncer está resaltada por el hallazgo de que el gen CDK8 está amplificado en el 40-60 % de los cánceres colorrectales, mientras que su molécula de ciclina asociada, la ciclina c, está regulada en exceso en muchos tipos de cánceres, mientras que los estudios funcionales apoyan un papel oncogénico de CDK8 en el cáncer (véase, por ejemplo, Xu et al., 2011). Se ha descrito un papel potencial de CDK11 en la regulación de la actividad del mediador, que indica un papel de CDK11 en la regulación de la transcripción (véase, por ejemplo, Drogat et al., 2012), aunque su capacidad
50 de fosforilar la S2 de PolII CTD implica también CDK12 y CDK13 en la transcripción; CDK12 está también implicada en el mantenimiento de la estabilidad del genoma (véanse, por ejemplo, Bartkowiak et al., 2010; Blazek et al., 2011; Cheng et al., 2012).

60 Además de la gran cantidad de evidencias que implican las anteriores y CDK (por ejemplo, CDK10; véanse, por ejemplo, Lorns et al., 2008; Yu et al., 2012) en cáncer, Las CDK son también importantes en las infecciones víricas que incluyen VIH (véase, por ejemplo, Knockeart et al., 2002), trastornos neurodegenerativos que incluyen el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (de particular interés aquí es CDK5, véase, por ejemplo, Monaco et al., 2005; Faterna et al., 2008), isquemia, y trastornos proliferativos, incluyendo enfermedades renales (véase, por ejemplo, Marshall et al., 2006) y trastornos cardiovasculares que incluyen aterosclerosis.

65 El desarrollo de inhibidores CDK de molécula pequeña proporciona una estrategia potencialmente poderosa en el

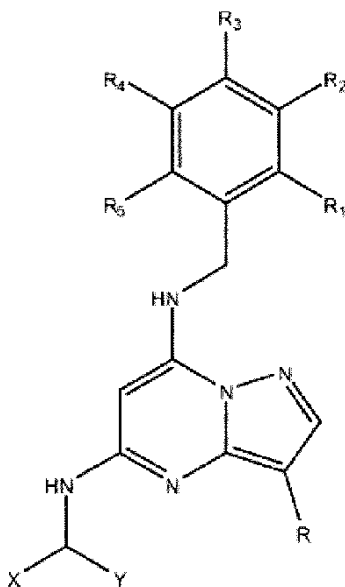
tratamiento de muchas enfermedades humanas, en particular el cáncer. Por tanto, se puede conseguir la inhibición de la progresión del ciclo celular a través del desarrollo de inhibidores selectivos de CDK1 (ya que CDK1 parece ser indispensable para el ciclo celular) o inhibidores selectivos de CDK7 (ya que CDK7 regula las CDK del ciclo celular) o de inhibidores con actividad frente a las CDK del ciclo celular. Algunas evidencias indican que los inhibidores selectivos de CDK4/CDK6 o CDK2 pueden tener utilidad para dolencias específicas (por ejemplo, CDK4/CDK6 en neoplasias hematológicas malignas y CDK2 en glioblastomas u osteosarcomas), y por tanto, el desarrollo de inhibidores selectivos para estas CDK puede ser de utilidad, la selectividad quizá ayude a los problemas de toxicidad.

- 5
- 10 El documento WO 2004/087707 A1 (Vernalis Cambridge Ltd., 14 de octubre de 2004) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente inhiben la actividad de las quinasas y, por tanto, son útiles para el tratamiento del cáncer, la psoriasis, y la reestenosis.

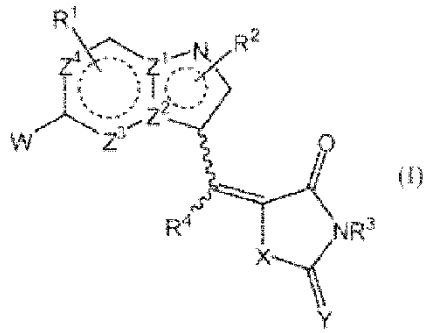


- 15 El documento WO 2008/151304 A1 (Emory University, 11 de diciembre de 2008) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula con quinasas dependientes de ciclinas (incluida la quinasa 7 dependiente de ciclina) y son por tanto útiles en el tratamiento del cáncer, infecciones víricas, trastornos neurodegenerativos, y trastornos cardiovasculares.

20



- 25 El documento WO 2011/068667 A1 (Cylene Pharmaceuticals, Inc., 09 de junio de 2011) describe determinados compuestos de la siguiente fórmula que supuestamente inhiben la proteína quinasa CK2 y, por tanto, son también útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos, cáncer, inflamación, dolor, y determinados trastornos inmunológicos.

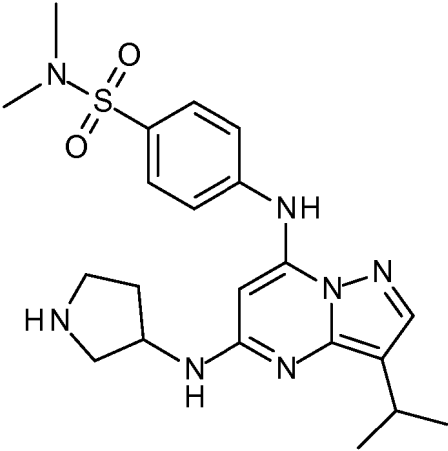
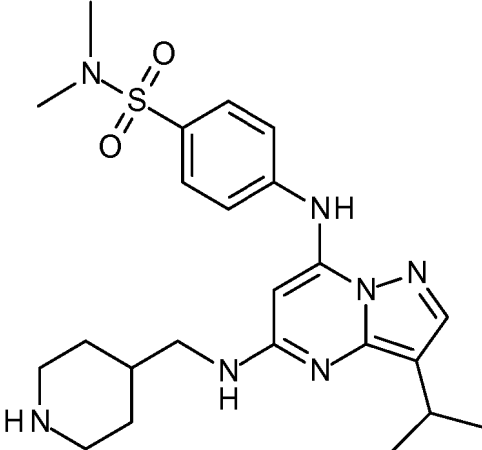
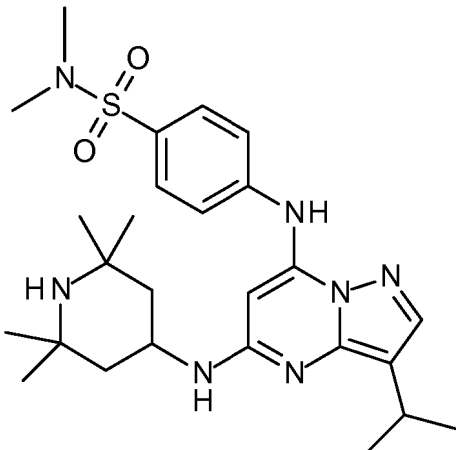


Compuestos Conocidos

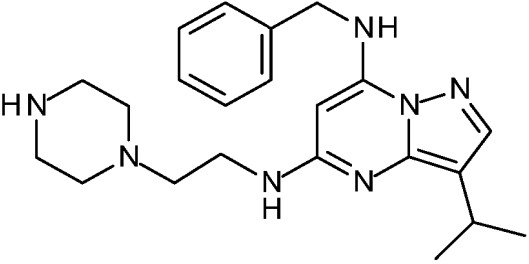
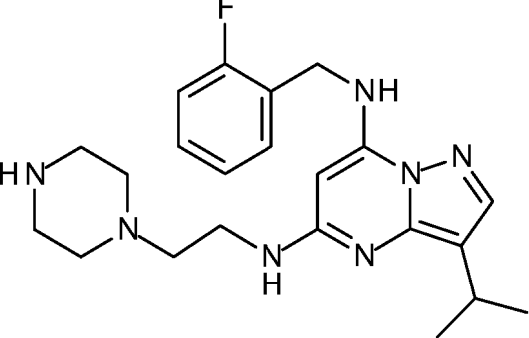
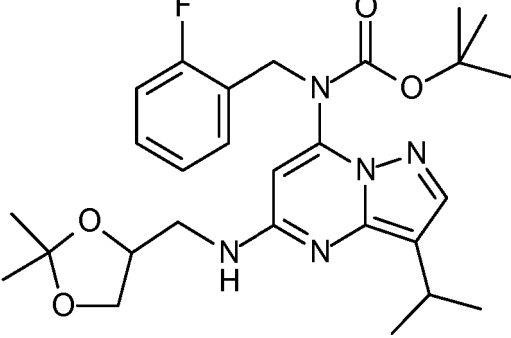
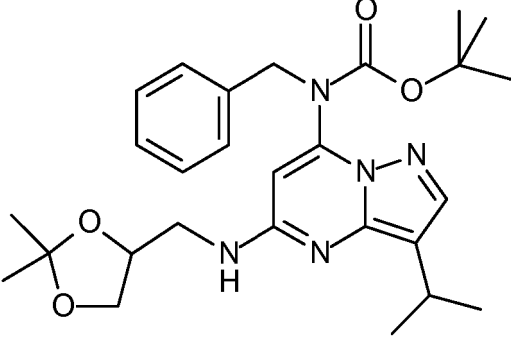
5 Parece que los siguientes compuestos son conocidos.

N.º de Registro CAS	Estructura
771502-87-5	
771501-59-8	

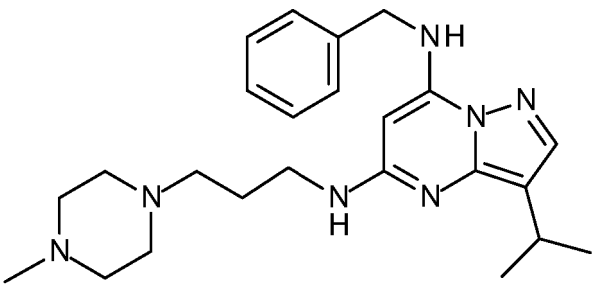
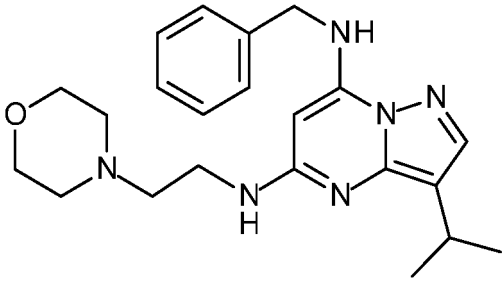
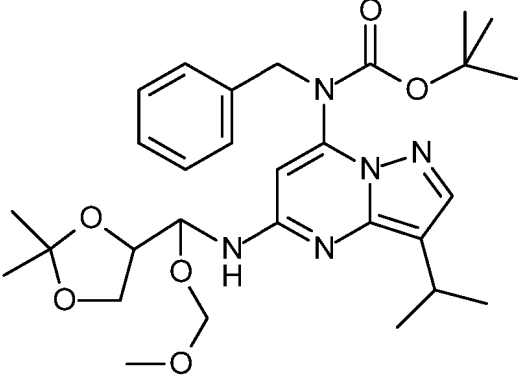
(continuación)

N.º de Registro CAS	Estructura
771509-61-6	 <chem>CC(C)c1nc2nc(NC3CCCN3)c(NC4=CC=C(S(=O)(=O)N(C)C)C4)n2</chem>
771502-45-5	 <chem>CC(C)c1nc2nc(NC3=CC=C(S(=O)(=O)N(C)C)C3)nc2NCC4CCNCC4</chem>
771508-20-4	 <chem>CC(C)c1nc2nc(NC3=CC=C(S(=O)(=O)N(C)C)C3)nc2NCC4(C)(C)CC(C)(C)N4</chem>

(continuación)

N.º de Registro CAS	Estructura
1092443-65-6	
1092443-63-4	
1092444-59-1	
1092444-58-0	

(continuación)

N.º de Registro CAS	Estructura
1092444-23-9	
1092444-03-5	
1256288-39-7	

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento en función del logaritmo en base 10 de la concentración molar del compuesto de ensayo, PPDA-001, como se determina mediante el cribado de la línea de células cancerosas NCI60. Cada línea representa una línea de células.

10 La Figura 2 es un gráfico del volumen tumoral relativo en función del tiempo en el estudio del xenoinjerto de tumor HCT116, para el vehículo del control (cuadrados), 50 mg/kg/dos veces al día (triángulos), y 100 mg/kg una vez al día (cruces). Las barras de error representan errores estándar de la media (SEM).

15 La Figura 3 es un gráfico del porcentaje de peso corporal en función del tiempo en el estudio del xenoinjerto de tumor HCT116, para el vehículo del control (cuadrados), 50 mg/kg/dos veces al día (triángulos), y 100 mg/kg una vez al día (cruces).

La Figura 4, que es un gráfico del crecimiento relativo (crecimiento medio \pm errores estándar de la media) en función del tiempo para el tratamiento con: (a) vehículo; (b) PPDA-001/ICEC0942; (c) 4-hidroxitamoxifeno; y (d) PPDA-001 / ICEC0942 con 4-hidroxitamoxifeno. Tal como se muestra, el tratamiento simultáneo potencia mucho la inhibición del crecimiento observada para cada grupo solo.

20 La Figura 5, que es un gráfico del crecimiento relativo (crecimiento medio \pm errores estándar de la media) en función del tiempo para el tratamiento con: (a) vehículo; (b) PPDA-001/ICEC0942; (c) Faslodex; y (d) PPDA-001/ICEC0942 con Faslodex. Tal como se muestra, el tratamiento simultáneo potencia mucho la inhibición del

crecimiento observada para cada grupo solo.

La Figura 6 muestra geles de inmunotransferencia para las bandas de fosfo-ER^{S118}, ER, y β -actina, en función del tiempo, para los lisados celulares de células MCF-7 tratadas con 1 μ mol/l de PPDA-001/ICEC0942. Como se muestra en la figura, PPDA-001/ICEC0942 inhibe la fosforilación de ER en la serina-118 (fosfo-ER^{S118}).

La Figura 7 muestra geles de inmunotransferencia para los lisados celulares de células MCF-7 tratadas durante 24 horas con 10 μ mol/l de PPDA-001/ICEC0942.

10 Sumario de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a determinados compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diamina (denominados en el presente documento como "compuestos de PPDA"), como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la función de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.) (por ejemplo, en una célula), *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento.

Se describe también en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de dos o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención pertenece a un compuesto de PPDA como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

Se describe también en el presente documento el uso de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

Se describe también en el presente documento un método de tratamiento, por ejemplo, un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

En una realización, el tratamiento comprende además un tratamiento (por ejemplo, tratamiento simultáneo o secuencial) con un principio activo adicional que es, por ejemplo, un inhibidor de la aromatasa, un antiestrógeno, un bloqueante de Her2, un agente quimioterapéutico citotóxico, etc., como se describe en el presente documento.

Se describe también en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, proporcionado preferentemente como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto.

Se describe también en el presente documento un compuesto de PPDA *que se puede obtener* por un método de síntesis, como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

Se describe también en el presente documento un compuesto de PPDA *que se obtiene* por un método de síntesis, como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

Se describen también en el presente documento novedosos intermedios que son adecuados para su uso en los

métodos de síntesis descritos en el presente documento.

Se describe también en el presente documento el uso de dichos novedosos intermedios, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

5 Como apreciará un experto en la técnica, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención se referirán también a otros aspectos de la invención.

Descripción detallada de la invención

10 Compuestos

Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos que están relacionados con pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diamina:

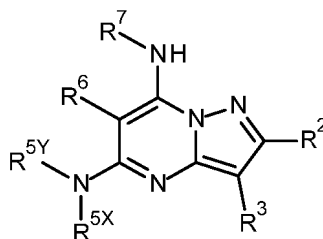


Todos los compuestos de la presente invención tienen:

- 20 (a) un grupo amino sustituido en la posición 5 (indicado en el presente documento como $\text{NR}^{5X}\text{R}^{5Y}$);
 (b) un grupo amino sustituido en la posición 7 (indicado en el presente documento como $-\text{NHR}^7$); y
 (c) un grupo alquilo o cicloalquilo en la posición 3 (indicado en el presente documento como $-\text{R}^3$).

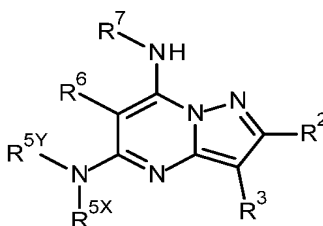
25 Más específicamente, el grupo $-\text{R}^{5X}$ es, o contiene, un anillo heterocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que incluye al menos un átomo del anillo de nitrógeno (indicado en el presente documento como $-\text{Q}$), y está sustituido con al menos un sustituyente "oxi" (indicado en el presente documento como $-\text{J}$).

30 Por tanto, un aspecto de la presente invención es un compuesto de la siguiente fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, en la que $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{R}^{5X}$, $-\text{R}^{5Y}$, $-\text{R}^6$ y $-\text{R}^7$ son como se definen en el presente documento (por conveniencia, en el presente documento se denominan colectivamente "compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diamina" y "compuestos de PPDA"):



35 Algunas realizaciones de la invención incluyen las siguientes:

- (1) Un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en la que:

- R^{5X} es -L^{5X-Q};
 -L^{5X-} es independientemente un enlace covalente individual o-L^{5XA-};
 -L^{5XA-} es independientemente alquileno C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH y -OR^{L5X}, en el que cada -R^{L5X} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado, lineal o ramificado;
 -Q es un anillo heterocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q;
 "n" es 1, 2 o 3;
 "m" es 0, 1, 2 o 3;
 cada -J es independientemente -OH;
 cada -R^Q es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{QA}, -CF₃, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{QA}, -NR^{QA2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{QA})-piperazino, -SH, -SR^{QA} o -CN;
 cada -R^{QA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, o cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 -R^{5Y} es independientemente -H o -R^{5YA};
 -R^{5YA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
 -R⁷ es independientemente -R^{7X} o -C(=O)R^{7X};
 cada -R^{7X} es independientemente:
- R^{7A}, -R^{7B}, -R^{7C}, -R^{7D}, -R^{7E},
 -L^{7-R7B}, -L^{7-R7C}, -L^{7-R7D} o -L^{7-R7E};
- cada -L⁷⁻ es independientemente alquileno C₁₋₆saturado, lineal o ramificado;
 cada -R^{7A} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹;
 cada -R^{7B} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;
 cada -R^{7C} es heterocicliilo C₃₋₇ no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;
 cada -R^{7D} es independientemente fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³;
 cada -R^{7E} es heteroarilo C₅₋₁₂, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³;
 cada -W¹ es independientemente:
 -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{W1}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{W1}, -NR^{W12}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{W1})-piperazino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W1}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W1}, -C(=O)NR^{W12}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperazino, -C(=O)-N-(R^{W1})-piperazino, -S(=O)R^{W1}, -S(=O)₂R^{W1}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W1}, -S(=O)₂NR^{W12}, -S(=O)₂pirrolidino, -S(=O)₂-piperidino, -S(=O)₂-morfolino, -S(=O)₂-piperazino, -S(=O)₂-N-(R^{W1})-piperazino, -CN o -NO₂;
 en los que cada -R^{W1} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo, en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{W11}, -CF₃, -OH, -OR^{W11} y -OCF₃, en los que cada -R^{W11} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
 cada -W² es independientemente:
- F, -Cl, -Br, -I, -R^{W2}, -CF₃, -OH, -OR^{W2}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{W2}, -NR^{W22}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{W2})-piperazino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W2}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W2}, -C(=O)NR^{W22}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperazino, -C(=O)-N-(R^{W2})-piperazino, -S(=O)R^{W2}, -S(=O)₂R^{W2}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W2}, -S(=O)₂NR^{W22}, -S(=O)₂pirrolidino, -S(=O)₂-piperidino, -S(=O)₂-morfolino, -S(=O)₂-piperazino, -S(=O)₂-N-(R^{W2})-piperazino, -CN o -NO₂;
 en los que cada -R^{W2} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo, en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{W22}, -CF₃, -OH, -OR^{W22} y -OCF₃, en los que cada -R^{W22} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
- cada -W³ es independientemente:
- F, -Cl, -Br, -I, -R^{W3}, -CF₃, -OH, -OR^{W3}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{W3}, -NR^{W32}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{W3})-piperazino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W3}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W3}, -C(=O)NR^{W32}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperazino, -C(=O)-N-(R^{W3})-piperazino, -S(=O)R^{W3}, -S(=O)₂R^{W3}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W3}, -S(=O)₂NR^{W32}, -S(=O)₂pirrolidino, -S(=O)₂-piperidino, -S(=O)₂-morfolino, -S(=O)₂-piperazino, -S(=O)₂-N-(R^{W3})-piperazino, -CN o -NO₂;
 en los que cada -R^{W3} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo, en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{W33}, -CF₃, -OH, -OR^{W33} y -OCF₃, en los que cada -R^{W33} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
- R³ es independientemente -R^{3A} o -R^{3B};
 -R^{3A} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;

-R^{3B} es cicloalquilo C₃₋₇ saturado;
 -R² es independientemente -H o -R^{2A};
 -R^{2A} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{2AA}, -CF₃, -OH, -OR^{2AA}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{2AA}, -NR^{2AA}₂,
 5 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{2AA})-piperazino, -SH, -SR^{2AA} o -CN;
 cada -R^{2AA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
 -R⁶ es independientemente -H o -R^{6A};
 -R^{6A} es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{6AA}, -CF₃, -OH, -OR^{6AA}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{6AA}, -NR^{6AA}₂,
 10 pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{6AA})-piperazino, -SH, -SR^{6AA} o -CN; y
 cada -R^{6AA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado.

Para disipar cualquier duda:

El índice "C_{x-y}" en expresiones, tales como "heteroarilo C₅₋₁₀", "heterociclilo C₃₋₇", y similares, se refiere al número de átomos en el anillo, que pueden ser átomos de carbono o heteroátomos (por ejemplo, N, O, S). Por ejemplo, piridilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo C₆, y piperidino es un ejemplo de un grupo heterociclilo C₆.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que está unido al resto de la molécula mediante un átomo que es parte de un anillo aromático, en el que el anillo aromático es parte de un sistema de anillo aromático, y el sistema de anillo aromático tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S). Por ejemplo, piridilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo C₆, y quinolilo es un ejemplo de un grupo heteroarilo C₁₀.

El término "heterociclilo" se refiere a un grupo que está unido al resto de la molécula mediante un átomo del anillo que no es parte de un anillo aromático (es decir, el anillo está parcialmente o totalmente saturado), y el anillo contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S). Por ejemplo, piperidino es un ejemplo de un grupo heterociclilo C₆.

A menos que se indique de otro modo, cuando se muestra o describe que un compuesto tiene uno o más centros quirales, y son posibles dos o más estereoisómeros, todos estos estereoisómeros están desvelados y abarcados, tanto individualmente (por ejemplo, como aislados de otro u otros estereoisómeros) y como mezclas (por ejemplo, como mezclas equimolares o no equimolares de dos o más estereoisómeros). Por ejemplo, salvo que se indique lo contrario, cuando un compuesto tiene un centro quiral, cada uno de los enantiómeros (*R*) y (*S*) están desvelados y abarcados, tanto individualmente (por ejemplo, como aislados del otro enantiómero) y como una mezcla (por ejemplo, como mezclas equimolares o no equimolares de los dos enantiómeros). Por ejemplo, el átomo de carbono inicial de un grupo sec-butilo pendiente, -CH(CH₃)CH₂CH₃ es normalmente quiral, y por tanto da lugar a estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros (*R*) y (*S*) si este es el único centro quiral, cada uno de los cuales queda desvelado y abarcado.

El Grupo -L^{5X}-

(2) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -L^{5X}- es un enlace covalente individual.

(3) Un compuesto de acuerdo con (1), en el que -L^{5X}- es -L^{5XA}-.

El Grupo -L^{5XA}-

(4) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente alquileno C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado.

(5) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente alquileno C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH y -OR^{L5X}, en el que cada -R^{L5X} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, o cicloalquilo C₃₋₆ saturado.

(6) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente alquileno C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

(7) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH₂CH₂CH₂-.

(8) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o -CH₂CH₂-.

(9) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)₂-.

(10) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que -L^{5XA}-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

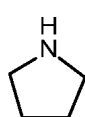
(11) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que $-L^{5XA}$ -, si está presente, es $-CH_2-$.

El Grupo $-R^{L5X}$

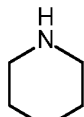
- 5 (12) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, o cicloalquilo C_{3-6} saturado.
- (13) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal.
- 10 (14) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.
- (15) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.
- 15 (16) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.
- 20 (17) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en el que cada $-R^{L5X}$, si está presente, es $-Me$.

El Grupo $-Q$

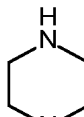
- 25 (18) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es un anillo heterocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que incluye al menos un átomo del anillo de nitrógeno, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.
- (19) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es un anillo heterocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que incluye al menos un átomo del anillo de nitrógeno, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.
- 30 (20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo o diazepanilo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.
- 35



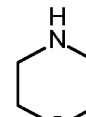
pirrolidina



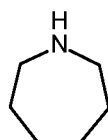
piperidina



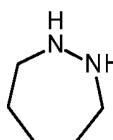
piperizina



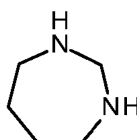
morfolina



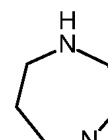
azepano



[1,2]diazepano



[1,3]diazepano



[1,4]diazepano

- 40 (21) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo o diazepanilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.
- (22) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo o diazepanilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.
- 45 (23) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que $-Q$ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, y está sustituido con "n" grupos $-J$, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.

- (24) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 5 (25) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 10 (26) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidinilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (27) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 15 (28) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo (es decir, pirrolidino) y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 20 (29) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidin-2-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (30) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es pirrolidin-3-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 25 (31) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidinilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (32) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 30 (33) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidin-4-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 35 (34) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidin-3-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (35) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidin-2-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 40 (36) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo (es decir, piperidino), y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 45 (37) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es morfolinilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (38) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es morfolinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 50 (39) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es morfolin-2-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 55 (40) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es morfolin-3-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- (41) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es morfolinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo (es decir, morfolino), y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 60 (42) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperazinilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.
- 65 (43) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperazinilo, en el que el punto

de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.

5 (44) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperazin-2-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.

(45) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperazin-3-ilo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.

10 (46) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (17), en el que -Q es piperazinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de nitrógeno del anillo (es decir, piperazino), y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q.

El Índice "n"

15 (47) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (46), en el que "n" es 1 o 2.

(48) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (46), en el que "n" es 1.

20 (49) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (46), en el que "n" es 2.

(50) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (46), en el que "n" es 3.

El Índice "m"

25 (51) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 0, 1 o 2.

(52) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 0 o 1.

(53) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 0.

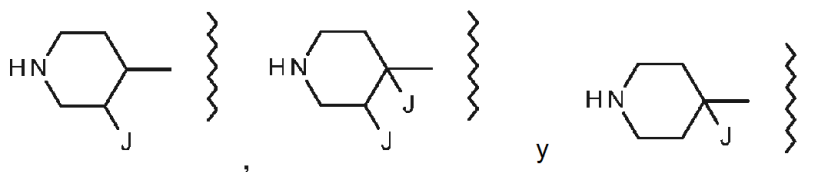
(54) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 1.

30 (55) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 2.

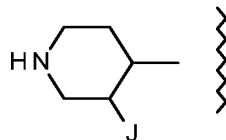
(56) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (50), en el que "m" es 3.

Algunos Grupos -Q Preferidos

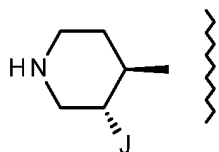
35 (57) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q se selecciona entre:



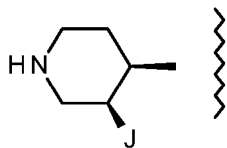
40 (58) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



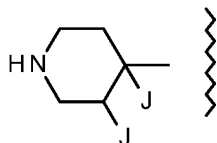
45 (59) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



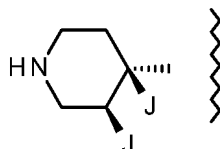
(60) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



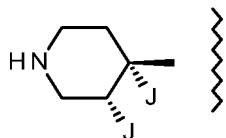
5 (61) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



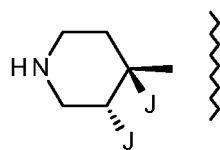
10 (62) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



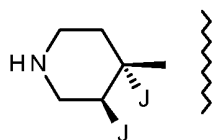
(63) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



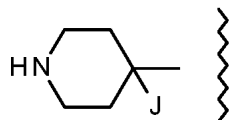
15 (64) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



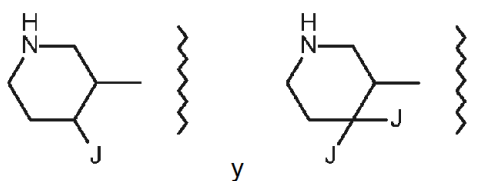
20 (65) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



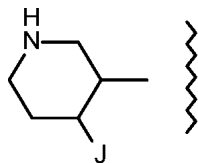
25 (66) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



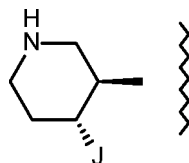
(67) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q se selecciona entre:



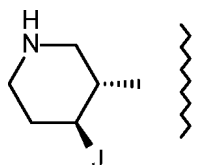
5 (68) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



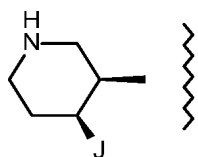
10 (69) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



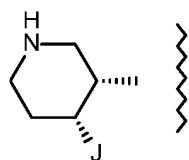
(70) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



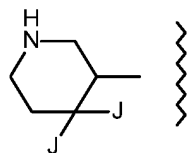
15 (71) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



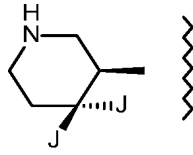
20 (72) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



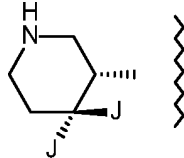
25 (73) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



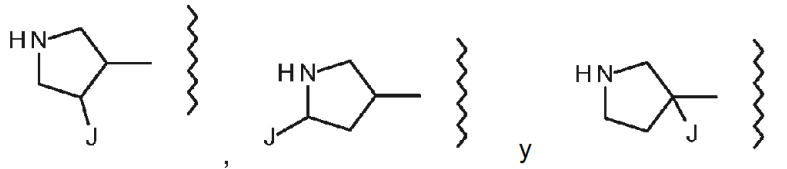
(74) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



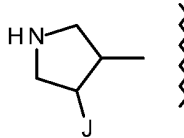
5 (75) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



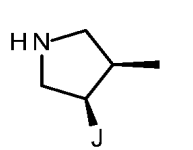
10 (76) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q se selecciona entre:



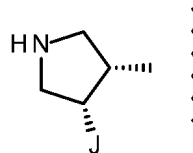
(77) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



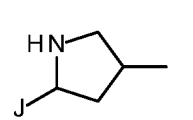
15 (78) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



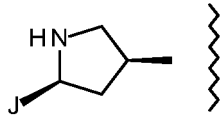
20 (79) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



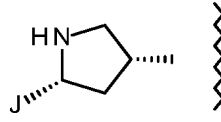
25 (80) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



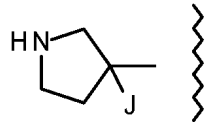
(81) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



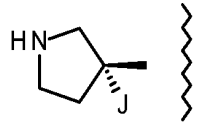
5 (82) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



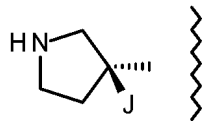
10 (83) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



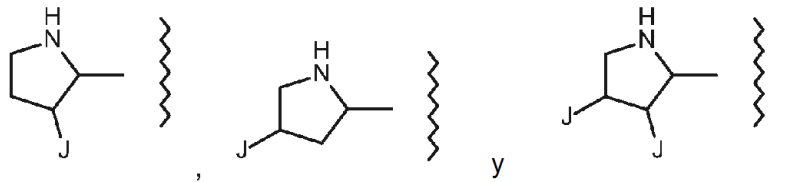
(84) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



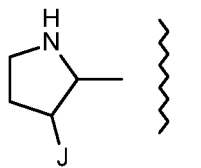
15 (85) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



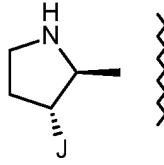
20 (86) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q se selecciona entre:



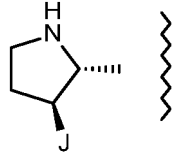
25 (87) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



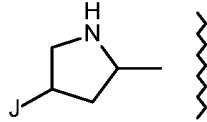
(88) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



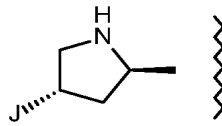
5 (89) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



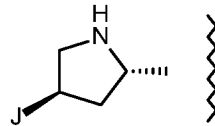
10 (90) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



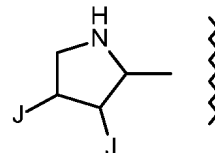
(91) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



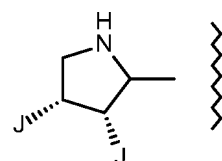
15 (92) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



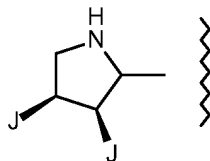
20 (93) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



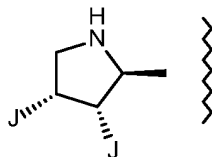
25 (94) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



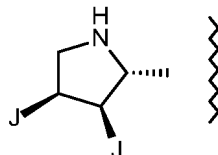
(95) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



5 (96) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



10 (97) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (56), en el que -Q es:



El Grupo -J

15 En los compuestos reivindicados, cada -J es independientemente -OH. Por consiguiente, algunas de las siguientes realizaciones no forman parte de la invención reivindicada.

20 (98) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es independientemente -OH u -OR^J.

(99) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es independientemente -OH o -L^J-OH.

25 (100) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es independientemente -L^J-OH o -L^J-OR^J.

(101) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es -OH.

30 (102) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es -OR^J.

(103) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es -L^J-OH.

(104) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (97), en el que cada -J es -L^J-OR^J.

35 El Grupo -R^J

En los compuestos reivindicados, cada -J es independientemente -OH. Por consiguiente, las siguientes realizaciones no forman parte de la invención reivindicada.

40 (105) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado, o cicloalquilo C₃₋₆ saturado.

(106) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

45 (107) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

(108) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

5 (109) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(110) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (104), en el que cada -R^J, si está presente, es -Me.

10 El Grupo -L^J

En los compuestos reivindicados, cada -J es independientemente -OH. Por consiguiente, las siguientes realizaciones no forman parte de la invención reivindicada.

15 (111) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente alqueno C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

(112) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH₂CH₂CH₂-.

20 (113) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o -CH₂CH₂-.

(114) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)₂-.

25 (115) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

30 (116) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (110), en el que cada -L^J, si está presente, es independientemente -CH₂-.

El Grupo -R^Q

35 (117) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada -R^Q, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{QA}, -CF₃, -OH, -OR^{QA}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{QA}, -NR^{QA2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N-(R^{QA})-piperazino.

(118) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada -R^Q, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{QA}, -OH u -OR^{QA}.

40 (119) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (116), en el que cada -R^Q, si está presente, es independientemente -F, -Cl, -Br o -I.

El Grupo -R^{QA}

45 (120) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado, o cicloalquilo C₃₋₆ saturado.

50 (121) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

(122) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

55 (123) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(124) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

60 (125) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (119), en el que cada -R^{QA}, si está presente, es independientemente -Me.

El Grupo -R^{5Y}

65 (126) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (125), en el que -R^{5Y} es -H.

(127) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (125), en el que $-R^{5Y}$ es $-R^{5YA}$.

El Grupo $-R^{5YA}$

5 (128) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (127), en el que $-R^{5YA}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

(129) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (127), en el que $-R^{5YA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.

10 (130) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (127), en el que $-R^{5YA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

15 (131) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (127), en el que $-R^{5YA}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(132) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (127), en el que $-R^{5YA}$, si está presente, es independientemente $-Me$.

20 El Grupo $-R^7$

(133) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en el que $-R^7$ es $-R^{7X}$.

(134) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (132), en el que $-R^7$ es $-C(=O)R^{7X}$.

25 El Grupo $-R^{7X}$

(135) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es independientemente:

30 $-R^{7B}$, $-R^{7C}$, $-R^{7D}$, $-R^{7E}$,
 $-L^7-R^{7B}$, $-L^7-R^{7C}$, $-L^7-R^{7D}$ o $-L^7-R^{7E}$.

(136) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es independientemente:

35 $-R^{7C}$, $-R^{7D}$, $-R^{7E}$,
 $-L^7-R^{7B}$, $-L^7-R^{7D}$ o $-L^7-R^{7E}$.

(137) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es independientemente:
 $-L^7-R^{7B}$, $-L^7-R^{7D}$ o $-L^7-R^{7E}$.

40 (138) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-L^7-R^{7D}$.

(139) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-R^{7A}$.

45 (140) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-R^{7B}$.

(141) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-R^{7C}$.

(142) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-R^{7D}$.

50 (143) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-R^{7E}$.

(144) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-L^7-R^{7B}$.

55 (145) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-L^7-R^{7C}$.

(146) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-L^7-R^{7D}$.

(147) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (134), en el que cada $-R^{7X}$ es $-L^7-R^{7E}$.

60 El Grupo $-L^7-$

(148) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada $-L^7-$, si está presente, es independientemente alquileo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

65 (149) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada $-L^7-$, si está presente, es

independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)- o -CH₂CH₂CH₂-.

(150) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada -L⁷-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂- o -CH₂CH₂-.

5 (151) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada -L⁷-, si está presente, es independientemente -CH₂-, -CH(CH₃)- o -C(CH₃)₂-.

10 (152) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada -L⁷-, si está presente, es independientemente -CH₂- o -CH₂CH₂-.

(153) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (147), en el que cada -L⁷-, si está presente, es -CH₂-.

15 El Grupo -R^{7A}

(154) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado.

20 (155) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹.

25 (156) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

(157) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹.

30 (158) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

35 (159) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹.

(160) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

40 (161) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me o -Et, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹.

45 (162) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

(163) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es -Me, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹.

50 (164) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (153), en el que cada -R^{7A}-, si está presente, es -Me.

El Grupo -R^{7B}

55 (165) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}-, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

(166) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}-, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

60 (167) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}-, si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

(168) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}-, si está presente, es independientemente ciclopentilo o ciclohexilo.

65 (169) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}-, si está presente, es

ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

(170) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (164), en el que cada -R^{7B}, si está presente, es ciclohexilo.

5

El Grupo -R^{7C}

(171) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (170), en el que cada -R^{7C}, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, azepanilo o diazepanilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

10

(172) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (170), en el que cada -R^{7C}, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o dioxanilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

15

(173) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (170), en el que cada -R^{7C}, si está presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

20

(174) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (170), en el que cada -R^{7C}, si está presente, es independientemente piperidinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W².

El Grupo -R^{7D}

(175) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (174), en el que cada -R^{7D}, si está presente, es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

25

(176) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (174), en el que cada -R^{7D}, si está presente, es fenilo.

30

(177) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (174), en el que cada -R^{7D}, si está presente, es naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

35

(178) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (174), en el que cada -R^{7D}, si está presente, es naftilo.

El Grupo -R^{7E}

(179) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₅₋₁₀, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

40

(180) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₅₋₁₀.

45

(181) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₅₋₆, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

(182) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₅₋₆.

50

(183) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₉₋₁₀, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -W³.

(184) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es heteroarilo C₉₋₁₀.

55

(185) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1H-[1,2,3]triazolilo, 2H-[1,2,3]triazolilo, 4H-[1,2,4]triazolilo, 1H-[1,2,4]triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]oxadiazolilo, furazanilo, [1,3,4]oxadiazolilo, [1,2,4] oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,5]tiadiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo), tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo (por ejemplo, [1,3,5]-triazinilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

60

(186) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada -R^{7E}, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

65

piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-W^3$.

5 (187) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada $-R^{7E}$, si está presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o isotiazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-W^3$.

10 (188) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada $-R^{7E}$, si está presente, es independientemente piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-W^3$.

15 (189) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada $-R^{7E}$, si está presente, es independientemente indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo o quinoxalinilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-W^3$.

(190) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (178), en el que cada $-R^{7E}$, si está presente, es benzotiazolilo, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-W^3$.

20 El Grupo $-W^1$

(191) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (190), en el que cada $-W^1$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W1}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{W1}$, $-NR^{W1}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o $N-(R^{W1})$ -piperazino.

25 (192) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (190), en el que cada $-W^1$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W1}$ u $-OCF_3$.

30 El Grupo $-R^{W1}$

(193) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo, en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{W11}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W11}$ y $-OCF_3$, en los que cada $-R^{W11}$ es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

35 (194) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo.

40 (195) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

(196) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.

45 (197) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

50 (198) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(199) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (192), en el que cada $-R^{W1}$, si está presente, es $-Me$.

El Grupo $-R^{W11}$

55 (200) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (199), en el que cada $-R^{W11}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

60 (201) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (199), en el que cada $-R^{W11}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.

(202) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (199), en el que cada $-R^{W11}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

65 (203) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (199), en el que cada $-R^{W11}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

(204) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (199), en el que cada $-R^{W11}$, si está presente, es -Me.

El Grupo $-W^2$

5 (205) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en el que cada $-W^2$, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -OH, $-OR^{W2}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{W2}$, $-NR^{W2}$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N(R^{W2})-piperazino.

10 (206) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (204), en el que cada $-W^2$, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -OH, $-OR^{W2}$ u $-OCF_3$.

El Grupo $-R^{W2}$

15 (207) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo, en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{W22}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{W22}$ y $-OCF_3$, en los que cada $-R^{W22}$ es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

20 (208) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo.

(209) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

25 (210) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

30 (211) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(212) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

35 (213) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (206), en el que cada $-R^{W2}$, si está presente, es -Me.

El Grupo $-R^{W22}$

40 (214) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (213), en el que cada $-R^{W22}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

(215) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (213), en el que cada $-R^{W22}$, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

45 (216) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (213), en el que cada $-R^{W22}$, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

(217) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (213), en el que cada $-R^{W22}$, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

50 (218) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (213), en el que cada $-R^{W22}$, si está presente, es -Me.

El Grupo $-W^3$

55 (219) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que cada $-W^3$, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -OH, $-OR^{W3}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{W3}$, $-NR^{W3}$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o N(R^{W3})-piperazino.

60 (220) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (218), en el que cada $-W^3$, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, -OH, $-OR^{W3}$ u $-OCF_3$.

El Grupo $-R^{W3}$

65 (221) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (220), en el que cada $-R^{W3}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo, en los que cada fenilo está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{W33}, -CF₃, -OH, -OR^{W33} y -OCF₃, en los que cada -R^{W33} es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

5 (222) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (220), en el que cada -R^{W3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo.

(223) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (220), en el que cada -R^{W3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

10 (224) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (220), en el que cada -R^{W3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

(225) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (220), en el que cada -R^{W3}, si está presente, es -Me.

15 El Grupo -R^{W33}

(226) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (225), en el que cada -R^{W33}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

20 (227) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (225), en el que cada -R^{W33}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

(228) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (225), en el que cada -R^{W33}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

25 (229) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (225), en el que cada -R^{W33}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

30 (230) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (225), en el que cada -R^{W33}, si está presente, es -Me.

El Grupo -R³

35 (231) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que -R³ es -R^{3A}.

(232) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (230), en el que -R³ es -R^{3B}.

El Grupo -R^{3A}

40 (233) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (232), en el que -R^{3A}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu, n-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo, 3-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 4-metil-3-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 2-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 3-metil-1-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2,3-dimetil-1-butilo o 2,3-dimetil-2-butilo.

45 (234) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (232), en el que -R^{3A}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

50 (235) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (232), en el que -R^{3A}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu o -tBu.

(236) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (232), en el que -R^{3A}, si está presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr.

55 (237) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (232), en el que -R^{3A}, si está presente, es -iPr.

El Grupo -R^{3B}

60 (238) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (237), en el que -R^{3B}, si está presente, es independientemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

(239) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (237), en el que -R^{3B}, si está presente, es independientemente ciclopropilo o ciclobutilo.

65 (240) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (237), en el que -R^{3B}, si está presente, es ciclopropilo.

(241) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (237), en el que $-R^{3B}$, si está presente, es ciclobutilo.

El Grupo $-R^2$

5 (242) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en el que $-R^2$ es $-H$.

(243) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (241), en el que $-R^2$ es $-R^{2A}$.

El Grupo $-R^{2A}$

10 (244) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (243), en el que $-R^{2A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{2AA}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{2AA}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{2AA}$, $-NR^{2AA}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o $N-(R^{2AA})$ -piperazino.

15 (245) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (243), en el que $-R^{2A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{2AA}$, $-OH$ u $-OR^{2AA}$.

(246) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (243), en el que $-R^{2A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

20

El Grupo $-R^{2AA}$

(247) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (246), en el que cada $-R^{2AA}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

25

(248) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (246), en el que cada $-R^{2AA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.

(249) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (246), en el que cada $-R^{2AA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

30

(250) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (246), en el que cada $-R^{2AA}$, si está presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.

35 (251) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (246), en el que cada $-R^{2AA}$, si está presente, es $-Me$.

El Grupo $-R^6$

40 (252) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (251), en el que $-R^6$ es $-H$.

(253) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (251), en el que $-R^6$ es $-R^{6A}$.

El Grupo $-R^{6A}$

45

(254) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que $-R^{6A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{6AA}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{6AA}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{6AA}$, $-NR^{6AA}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino o $N-(R^{6AA})$ -piperazino.

50 (255) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que $-R^{6A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{6AA}$, $-OH$ u $-OR^{6AA}$.

(256) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (253), en el que $-R^{6A}$, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

55

El Grupo $-R^{6AA}$

(257) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (256), en el que cada $-R^{6AA}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} saturado, lineal o ramificado.

60

(258) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (256), en el que cada $-R^{6AA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$, $-nBu$, $-iBu$, $-sBu$ o $-tBu$.

65 (259) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (256), en el que cada $-R^{6AA}$, si está presente, es independientemente $-Me$, $-Et$, $-nPr$ o $-iPr$.

(260) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (256), en el que cada -R^{6AA}, si está presente, es independientemente -Me o -Et.

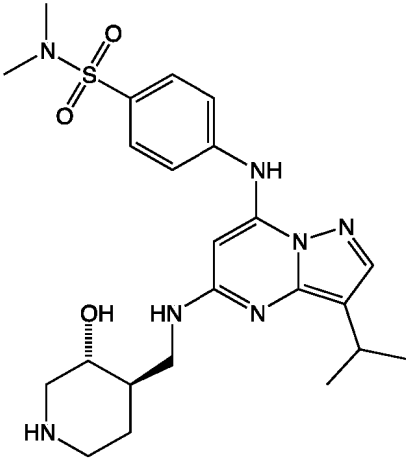
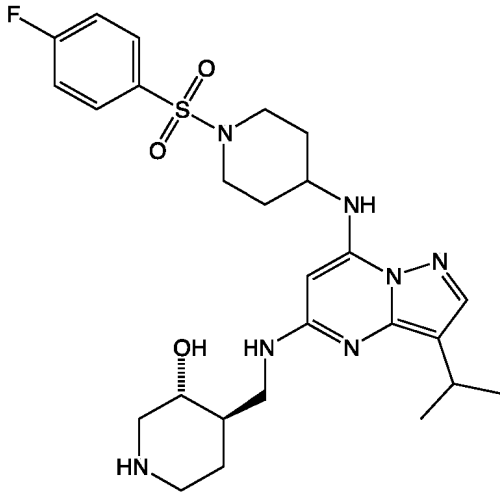
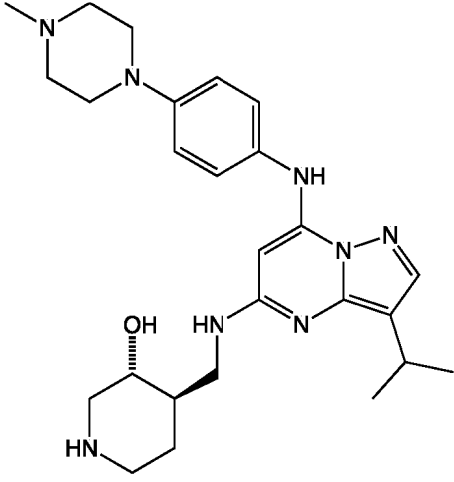
5 (261) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (256), en el que cada -R^{6AA}, si está presente, es -Me.

Compuestos Específicos

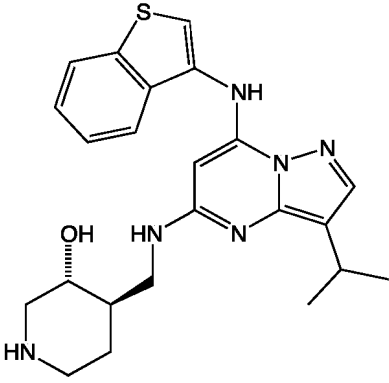
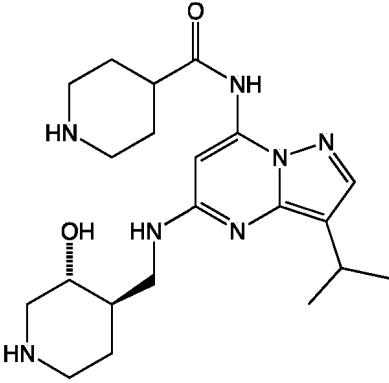
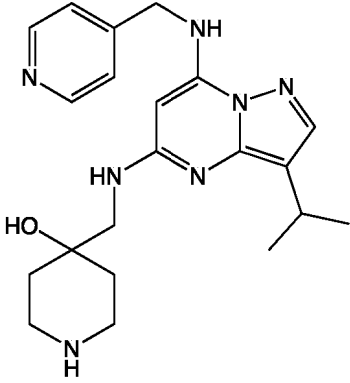
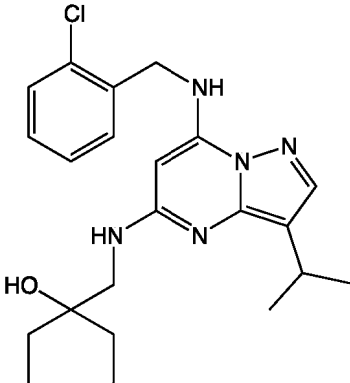
10 (262) Un compuesto de acuerdo con (1), seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los mismos (un asterisco (*) representa un compuesto de referencia):

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-001	
PPDA-002	
PPDA-003	
PPDA-004	

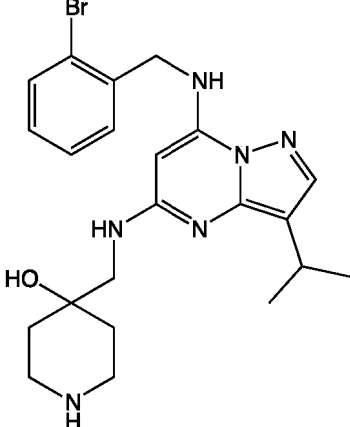
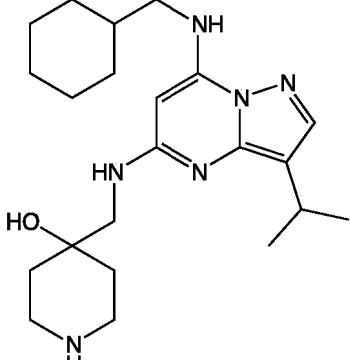
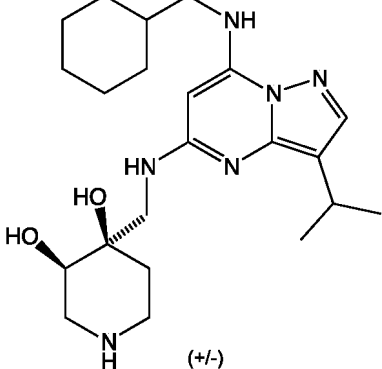
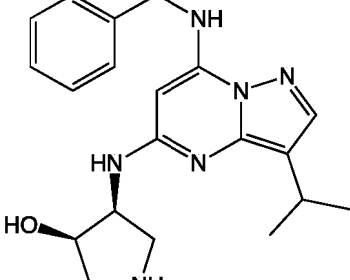
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-005	 <p>The structure of PPDA-005 consists of a central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system with an isopropyl group at the 4-position. It is substituted at the 2-position with a (1S,2S)-2-hydroxy-2-(piperidin-4-yl)ethan-1-ylamino group and at the 6-position with a 4-(dimethylsulfamoyl)phenylamino group.</p>
PPDA-006	 <p>The structure of PPDA-006 is similar to PPDA-005, but the dimethylsulfamoyl group is replaced by a 4-fluorophenylsulfamoyl group.</p>
PPDA-007	 <p>The structure of PPDA-007 is similar to PPDA-005, but the dimethylsulfamoyl group is replaced by a 4-(piperidin-1-yl)phenylamino group.</p>

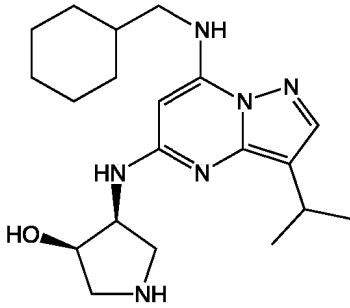
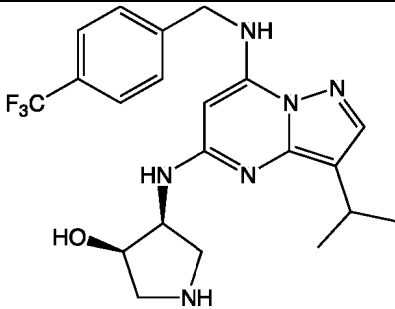
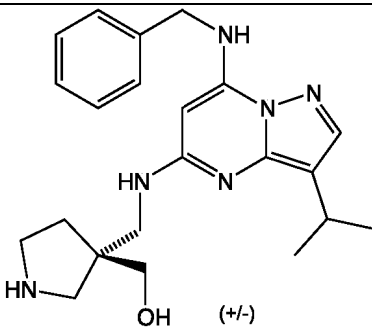
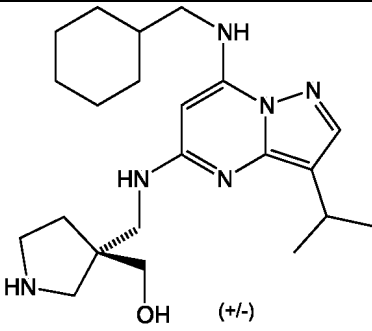
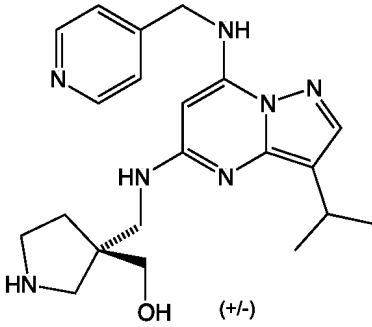
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-008	
PPDA-009	
PPDA-010	
PPDA-011	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-012	 <chem>CC(C)c1cn2c(ncn2c1N)NCC3CCN(C3)C4=CC=C(C=C4)Br</chem>
PPDA-013	 <chem>CC(C)c1cn2c(ncn2c1N)NCC3CCN(C3)C4CCCCC4</chem>
PPDA-014	 <chem>CC(C)c1cn2c(ncn2c1N)NCC3CCN(C3)C4CCCCC4</chem> (+/-)
PPDA-015	 <chem>CC(C)c1cn2c(ncn2c1N)NCC3CCN3C4=CC=CC=C4</chem>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-016	
PPDA-017	
PPDA-018*	
PPDA-019*	
PPDA-020*	

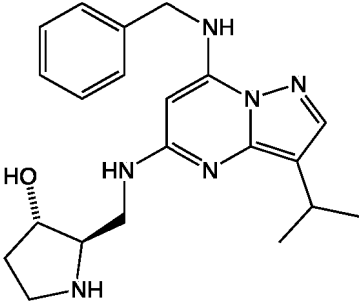
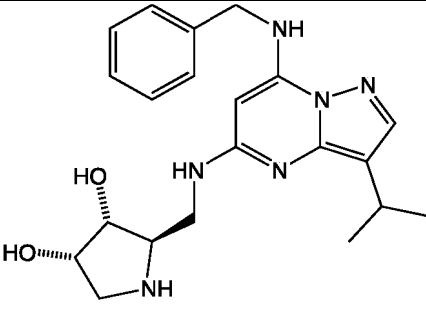
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-021*	<p>Chemical structure of PPDA-021* showing a 3-chlorophenyl group attached to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with an isopropyl group at the 2-position and a (1S,2S)-2-hydroxy-1-pyrrolidine ring at the 4-position. The stereochemistry is indicated as (+/-).</p>
PPDA-022	<p>Chemical structure of PPDA-022 showing a phenyl group attached to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with an isopropyl group at the 2-position and a (1S,2S)-2-hydroxy-1-piperidine ring at the 4-position.</p>
PPDA-023*	<p>Chemical structure of PPDA-023* showing a phenyl group attached to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with an isopropyl group at the 2-position and a (1S,2S)-2-methoxy-1-piperidine ring at the 4-position.</p>
PPDA-024*	<p>Chemical structure of PPDA-024* showing a phenyl group attached to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with an isopropyl group at the 2-position and a (1S,2S)-2,3-dihydroxy-1-piperidine ring at the 4-position.</p>
PPDA-025*	<p>Chemical structure of PPDA-025* showing a phenyl group attached to a benzimidazole core. The benzimidazole core is substituted with an isopropyl group at the 2-position and a (1S,2S)-2,3-dihydroxy-1-piperidine ring at the 4-position, with a different stereochemistry compared to PPDA-024*.</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-026*	<p>The structure of PPDA-026* features a central pyrazolo[1,5-a]pyrimidine ring system. It is substituted with a benzylamino group (-NH-CH2-Ph) at the 4-position, an isopropyl group at the 5-position, and a (1R,2S)-2-hydroxypropan-1-ylamino group at the 6-position. The hydroxyl group is shown with a dashed bond, indicating it is on the opposite side of the ring from the amino group.</p>
PPDA-027*	<p>The structure of PPDA-027* is identical to PPDA-026*, but the hydroxyl group at the 2-position of the propan-1-ylamino side chain is replaced by a methoxy group (-OCH3), which is shown with a wedged bond.</p>
PPDA-028*	<p>The structure of PPDA-028* is identical to PPDA-026*, with a hydroxyl group at the 2-position of the propan-1-ylamino side chain, shown with a wedged bond.</p>
PPDA-029*	<p>The structure of PPDA-029* is identical to PPDA-027*, but the methoxy group at the 2-position of the propan-1-ylamino side chain is shown with a dashed bond.</p>
PPDA-030	<p>The structure of PPDA-030 is identical to PPDA-028*, but the hydroxyl group at the 2-position of the propan-1-ylamino side chain is shown with a dashed bond.</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
PPDA-031	
PPDA-032	

Combinaciones

Se apreciará que determinadas características de la invención, que son, en aras de la claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, en aras de la brevedad, descritas en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, -R², -R³, -R^{5X}, -R^{5Y}, -R⁶, -R⁷, -L^{5X}, -L^{5XA}, -R^{L5X}, -Q, n, -J, m, -R^Q, -R^J, -L^J, -R^{QA}, -R^{5YA}, -R^{7X}, -R^{7A}, -R^{7B}, -R^{7C}, -R^{7D}, -R^{7E}, -L⁷, -W¹, -W², -W³, -R^{W1}, -R^{W11}, -R^{W2}, -R^{W22}, -R^{W3}, -R^{W33}, -R^{3A}, -R^{3B}, -R^{2A}, -R^{2AA}, -R^{6A}, -R^{6AA}, etc.) están abarcadas específicamente por la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se hubiesen divulgado individual y explícitamente, en la medida en que tales combinaciones abarquen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse su actividad biológica). En este contexto, la persona experta apreciará fácilmente que determinadas combinaciones de grupos (por ejemplo, sustituyentes) pueden dar lugar a compuestos que no pueden sintetizarse fácilmente y/o son químicamente inestables. Además, todas las subcombinaciones de grupos químicos listados en las realizaciones que describen tales variables, también están abarcadas específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento justo como si todas y cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos se hubiera desvelado individual y explícitamente en el presente documento.

Formas Sustancialmente Purificadas

En el presente documento también se describen compuestos de PPDA, como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en forma sustancialmente exenta de contaminantes.

En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos un 50 % en peso, por ejemplo, al menos 60 % en peso, por ejemplo, al menos 70 % en peso, por ejemplo, al menos 80 % en peso, por ejemplo, al menos 90 % en peso, por ejemplo, al menos 95 % en peso, por ejemplo, al menos 97 % en peso, por ejemplo, al menos 98 % en peso, por ejemplo, al menos 99 % en peso.

A menos que se especifique de otro modo, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero sustancialmente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más de un 40 % en

peso, por ejemplo, no más de un 30 % en peso, por ejemplo, no más de un 20 % en peso, por ejemplo, no más de un 10 % en peso, por ejemplo, no más de un 5 % en peso, por ejemplo, no más de un 3 % en peso, por ejemplo, no más de un 2 % en peso, por ejemplo, no más de un 1 % en peso.

- 5 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y al otro enantiómero.

- 10 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos un 60 % ópticamente pura (es decir, 60 % del compuesto, sobre una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y un 40 % es el estereoisómero o enantiómero indeseado), por ejemplo, al menos un 70 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 80 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 90 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 95 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 97 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 98 % ópticamente puro, por ejemplo, al menos un 99 % ópticamente puro.

15

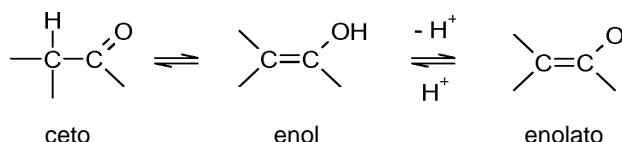
Isómeros

- 20 Determinados compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoisoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas barco, silla, torsión, sobre y media silla; y combinaciones de las mismas, en lo sucesivo en el presente documento denominadas de forma colectiva como "isómeros" (o "formas isoméricas").

25

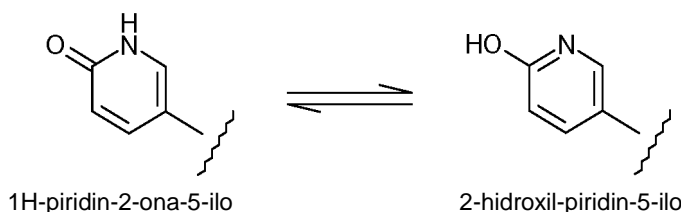
- 30 Una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que entran dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo). Sin embargo, la referencia a un grupo específico o patrón de sustitución no está destinada a incluir otros estructurales (o isómeros constitucionales) que difieren con respecto a las conexiones entre átomos más que por las posiciones en el espacio. Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. De manera similar, una referencia específicamente al orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, el metaclorofenilo.

- 35 La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, N-nitroso/hidroxiarazo y nitro/aci-nitro. En el presente documento, una referencia a un tautómero pretende incluir ambos tautómeros.



40

Por ejemplo, 1H-piridin-2-ona-5-ilo y 2-hidroxil-piridin-5-ilo (mostrados más adelante) son tautómeros el uno del otro. En el presente documento, una referencia a uno pretende incluir ambos.



- 45 Cabe destacar que en el término "isómero" están incluidos de forma específica los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D) y ³H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.

- 50 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los métodos de preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el

presente documento o métodos conocidos, de una manera conocida.

Sales

- 5 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se tratan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19;

10 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional, que pueda ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicas adecuadas incluyen, pero sin limitación, iones de metal alcalino, tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos, tales como Ca²⁺ y Mg²⁺ y otros cationes tales como Al³⁺ así como el anión amonio (es decir, NH₄⁺). Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺), por ejemplo, donde cada R es independientemente alquilo C₁₋₁₈ saturado, lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆ y fenil-alquilo C₁₋₆, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos de algunos iones de amonio sustituido adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

20 Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional, que tras protonación puede volverse catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede volverse -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado.

25 Por ejemplo, si una estructura precursora contiene un grupo catiónico (por ejemplo, -NMe₂⁺), o tiene un grupo funcional, que tras protonación puede volverse catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede volverse -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. En el caso de un compuesto de amonio cuaternario, generalmente siempre hay presente un contra-anión para equilibrar la carga positiva. Si, además de un grupo catiónico (por ejemplo, -NMe₂⁺, -NH₃⁺), el compuesto contiene también un grupo capaz de formar un anión (por ejemplo, -COOH), entonces también puede formarse una sal interna (también denominada zwitterión).

30 Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

35 Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos orgánicos siguientes: 2-acetiloxibenzoico, acético, trifluoroacético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, 1,2-etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múxico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 Los ejemplos de contraiones adecuados que son especialmente adecuados para compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, aquellos con un grupo -NMe₂⁺) incluyen 1-adamantanosulfonato, bencenosulfonato, bisulfato, bromuro, cloruro, yoduro, metanosulfonato, metilsulfato, 1,5-naftaleno-bis-sulfonato, 4-nitrobencenosulfonato, formiato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometilsulfonato, sulfato. De nuevo, si el compuesto contiene también un grupo capaz de formar un anión (por ejemplo, -COOH), entonces puede formarse una sal interna.

50 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas salinas del mismo.

Solvatos e Hidratos

55 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede definir oportunamente como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

60 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye formas de solvato e hidrato del mismo.

Formas Químicamente Protegidas

65 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en una forma químicamente protegida. La expresión "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos se protegen frente a

reacciones químicas indeseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para producir de forma reversible un grupo funcional no reactivo, que de otro modo sería reactivo, en condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (como alternativa como un grupo enmascarado o enmascarante o un grupo bloqueado o bloqueante). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden realizarse reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar al grupo protegido; el grupo protector puede retirarse o el grupo enmascarante transformarse, normalmente en una etapa posterior, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 4ª Edición; John Wiley and Sons, 2006).

Una amplia diversidad de tales métodos de "protección", "bloqueo" o "enmascaramiento" es ampliamente utilizada y bien conocida en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos en condiciones especificadas, puede derivatizarse para producir uno de los grupos funcionales "protegidos", y por tanto no reactivos, en las condiciones especificadas; así protegido, el compuesto puede usarse como un reactivo que tiene efectivamente solo un grupo funcional reactivo. Después de completarse la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede estar protegido como un éter (-OR) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un éter t-butílico; un bencil, benzhidril (difenilmetil) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(OR)₂) o cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un 1,1- diéter (>C(OR)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario en presencia de un ácido. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente, por ejemplo, por hidrólisis usando agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-OR), por ejemplo, como: una acetamida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); en forma de una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), en forma de una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), en forma de una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), en forma de una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), en forma de una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), en forma de una aliloxi amida (-NH-Alloc), en forma de una 2(-fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), en forma de un radical nitróxido (>N-O●).

Por ejemplo, un grupo de ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico; un éster t-butílico); un haloalquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un 2,2,2-trihaloetil éster); un 2-tri(alquil C₁₋₇)silil-etil éster; o un aril C₅₋₂₀-alquil C₁₋₇ éster (por ejemplo, un bencil éster; un nitrobencil éster); o como una amida o hidrazida, por ejemplo, como acetamida o una N,N-trimetilhidrazida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Profármacos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto en forma de un profármaco. El término "profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto, que produce el compuesto deseado *in vivo*. Normalmente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo deseado, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos de ácido carboxílico (-C(=O)OH) en el compuesto precursor, con, cuando sea adecuado, protección anterior de cualquiera de los otros grupos reactivos presentes en el compuesto precursor, seguido de desprotección si se requiere.

Asimismo, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto, que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en una terapia enzimática de profármaco dirigida a anticuerpo (ADEPT), una terapia de profármaco enzimática dirigida a genes (GDEPT), una terapia de profármaco enzimática dirigida a lípidos (LIDEPT), etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucosídico, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

Composiciones

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, y un transportador, diluyente o

excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

Los compuestos de PPDA descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos proliferativos (como "agentes antiproliferativos"), cáncer (como "agentes antineoplásicos"), infecciones víricas (como "agentes antivíricos"), enfermedades neurodegenerativas (como "agentes antineurodegenerativos"), etc.

Uso en métodos para inhibir CDK

Se describe también en el presente documento un método para inhibir la función de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.) (por ejemplo, en una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento.

Una persona normalmente experta en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto candidato inhibe o no CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.). Por ejemplo, se describen en el presente documento ensayos adecuados o conocidos en la técnica.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vitro*.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

En una realización, el compuesto de PPDA se proporciona en la forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluidas las del tejido adiposo, pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovárico, próstata, hígado (hepática), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

Por ejemplo, una muestra de células puede hacerse crecer *in vitro* y un compuesto ponerse en contacto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto en aquellas células. Como ejemplo del "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se encuentra que el compuesto ejerce influencia sobre las células, esto se puede usar como un marcador de pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos para tratar a un paciente que tiene células del mismo tipo celular.

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

Los compuestos de PPDA descritos en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de estos.

Se describe también en el presente documento un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), inhibir la progresión del ciclo celular, promover la apoptosis, o una combinación de dos o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método es un método para regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular (por ejemplo, la proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vitro*.

En una realización, el método se lleva a cabo *in vivo*.

En una realización, el compuesto de PPDA se proporciona en la forma de una composición farmacéuticamente aceptable.

Puede tratarse cualquier tipo de célula, incluyendo de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, intestino, colon), mama (mamaria), ovárico, próstata, hígado (hepática), riñón (renal), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

Una persona normalmente experta en la materia es capaz de determinar fácilmente si un compuesto candidato regula o no (por ejemplo, inhibe) la proliferación celular, etc. Por ejemplo, se describen en el presente documento

ensayos que pueden utilizarse convenientemente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, procedente de un tumor) puede hacerse crecer *in vitro* y un compuesto se pone en contacto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre aquellas células.

5 Como ejemplo de "efecto", puede determinarse el estado morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se encuentra que el compuesto ejerce influencia sobre las células, esto se puede usar como un marcador de pronóstico o diagnóstico de la eficacia del compuesto en los métodos para tratar a un paciente que tiene células del mismo tipo celular.

10 Uso en los métodos de tratamiento

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el

15 presente documento.

Uso en la fabricación de medicamentos

20 Se describe también en el presente documento el uso de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

En una realización, el medicamento comprende el compuesto de PPDA.

25

Métodos de tratamiento

Se describe también en el presente documento un método de tratamiento, por ejemplo, un método de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

30

Trastornos tratados

35 En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociada con CDK; un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) resultante de una actividad inadecuada de una CDK; un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociada con una mutación de CDK; un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociada con la expresión en exceso de CDK; un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociada con la activación anterior de la ruta de CDK; un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que mejora mediante la inhibición (por ejemplo, inhibición selectiva) de CDK.

40

En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: un trastorno proliferativo; cáncer; una infección vírica (por ejemplo, VIH); un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson); isquemia; una enfermedad renal; o un trastorno cardiovascular (por ejemplo, aterosclerosis).

45

Trastornos tratados - Trastornos que están asociados con CDK

50 En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociado con CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.).

55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) resultante de una actividad inadecuada de una CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.).

60 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que está asociada con una mutación de CDK; la expresión en exceso de CDK (por ejemplo, en comparación con las células normales correspondientes; por ejemplo, en el que la expresión en exceso es por un factor de 1,5, 2, 3, 5, 10, 20 o 50); o la activación de la ruta en la dirección 5' de CDK.

65 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad) que mejora mediante la inhibición (por ejemplo, inhibición selectiva) de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.).

Trastornos tratados - Trastornos proliferativos

En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de un trastorno proliferativo.

5 La expresión "trastorno proliferativo", como se usa en el presente documento, se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anómalas que no es deseada, tal como un crecimiento neoplásico o hiperplásico.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: un trastorno proliferativo caracterizado por proliferación celular benigna, premaligna, o maligna.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: hiperplasia; una neoplasia; un tumor (por ejemplo, un histiocitoma, un glioma, un astrocitoma, un osteoma); cáncer; psoriasis; una enfermedad ósea; un trastorno fibroproliferativo (por ejemplo, de tejidos conectivos); fibrosis pulmonar; aterosclerosis; o la proliferación de células del músculo liso en los vasos sanguíneos (por ejemplo, estenosis o restenosis tras angioplastia).

Trastornos tratados - Cáncer

20 En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de cáncer.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la metástasis cancerosa.

25 Entre los cánceres están incluidos:

(1) Carcinomas, que incluyen tumores derivados de epitelios escamosos estratificados (carcinomas escamocelulares) y tumores que surgen en órganos o glándulas (adenocarcinomas). Los ejemplos incluyen mama, colon, pulmón, próstata, ovario.

30 (2) Sarcomas, incluyendo: osteosarcoma y sarcoma osteogénico (hueso); condrosarcoma (cartílago); leiomiomasarcoma (músculo liso); rhabdomyosarcoma (músculo esquelético); sarcoma mesotelial y mesotelioma (revestimiento membranoso de las cavidades corporales); fibrosarcoma (tejido fibroso); angiosarcoma y hemangioendotelioma (vasos sanguíneos); liposarcoma (tejido adiposo); glioma y astrocitoma (tejido conectivo neurogénico que se encuentra en el cerebro); mixosarcoma (tejido conectivo embrionario primitivo); tumor mesenquimoso y tumor mesodérmico mixtos (tipos de tejido conectivo mixtos).

(3) Mieloma.

40 (4) Tumores hematopoyéticos, incluyendo: leucemia mielógena y granulocítica (neoplasia maligna de la serie de glóbulos blancos mieloides y granulocíticos); leucemia linfática, linfocítica, y linfoblástica (neoplasia maligna de la serie de células de la sangre linfocítica); policitemia vera (neoplasia maligna de diversos productos de células de la sangre pero con predominancia glóbulos rojos).

45 (5) Linfomas, incluyendo: linfomas de Hodgkin y no de Hodgkin.

(6) Tipos mixtos, incluyendo, por ejemplo, carcinoma adenoescamoso; tumor mesodérmico mixto; carcinosarcoma; teratocarcinoma.

50 Por ejemplo, en una realización, el tratamiento es tratamiento de cáncer de mama.

En una realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, citoblastos cancerosos.

55 En una realización, el cáncer está asociado con CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.), especialmente CDK7.

En una realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, la actividad inadecuada de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.), especialmente CDK7.

60 En una realización, el cáncer se caracteriza por, o se caracteriza adicionalmente por, la expresión en exceso de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.), especialmente CDK7.

65 El efecto anticanceroso puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluidos, aunque no de forma limitativa, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis

(la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la migración celular (la diseminación de células cancerosa a otras partes del cuerpo), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales en las estructuras normales adyacentes), la promoción de la apoptosis (muerte celular programada), muerte por necrosis, o inducción de muerte por autofagia.

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de los cánceres descritos en el presente documento, independientemente de los mecanismos descritos en el presente documento.

Trastornos tratados - Infección vírica

10 En una realización (por ejemplo, para su uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de los métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una infección vírica.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una infección vírica mediante:

- 15 (Grupo I:) un virus de ADNbc, por ejemplo, un adenovirus, un herpesvirus, un poxvirus;
 (Grupo II:) un virus de ADNmc, por ejemplo, un parvovirus;
 (Grupo III:) un virus de ADNbc, por ejemplo, un reovirus;
 (Grupo IV:) un virus de ARNmc(+), por ejemplo, un picornavirus, un togavirus;
 (Grupo V:) un virus de ARNmc(-), por ejemplo, un ortomixovirus, un rabdovirus;
 20 (Grupo VI:) un virus de ARNmc-RT, por ejemplo, un retrovirus; o (Grupo VII:) un virus de ADNbc-RT, por ejemplo, un hepadnavirus.

Como se ha usado anteriormente: bc: bicatenario; mc: hebra+; ARNbc(+): ARN hebra+; ARNmc(-): ARN hebra-; ARNmc-RT: ARN (hebra +) con intermedio de ADN en el ciclo de vida.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); virus de la hepatitis B (VHB); virus de la hepatitis C (VHC); virus del papiloma humano (VPH); citomegalovirus (CMV); o virus de Epstein Barr (VEB); herpesvirus 8 humano (HHV) asociado con sarcoma de Kaposi; Coxsackievirus B3; virus Borna; virus de la gripe.

Tratamiento

El término "tratamiento", como se usa en el contexto del tratamiento de un trastorno, se refiere generalmente al tratamiento de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso del trastorno, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, el alivio de los síntomas del trastorno, la mejora del trastorno y la cura del trastorno. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxia). Por ejemplo, el uso en pacientes que no han desarrollado ya el trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, está abarcado por el término "tratamiento".

40 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxia del cáncer, reducir la incidencia del cáncer, aliviar los síntomas del cáncer, etc.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma farmacéutica que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

Tratamientos combinados

50 El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias combinados, en los que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden utilizarse en terapias combinadas, por ejemplo, junto con otros agentes. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen quimioterapia (la administración de principios activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en la inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

55 Se describe también en el presente documento un compuesto como se describe en el presente documento, junto con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) agentes terapéuticos adicionales, como se describe a continuación.

60 La combinación particular sería a la discreción del médico que seleccionaría las dosificaciones usando su conocimiento general común y los regímenes de dosificación conocidos por un especialista experto.

65 Los agentes (es decir, el compuesto descrito en el presente documento, más uno o más agentes adicionales) pueden administrarse simultánea o secuencialmente, y pueden administrarse en calendarios de dosis que varían individualmente y mediante rutas diferentes. Por ejemplo, cuando se administran secuencialmente, los agentes

pueden administrarse en intervalos estrechamente separados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o en intervalos más largos (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o incluso durante periodos más largos de separación cuando se requiera), siendo el régimen de dosificación preciso adecuado a las propiedades del(de los) agente(s) terapéuticos.

5 Los agentes (es decir, el compuesto descrito aquí, más uno o más agentes adicionales) pueden formularse juntos en una forma farmacéutica unitaria, o alternativamente, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en la forma de un kit, opcionalmente, con instrucciones para su uso.

10 Los ejemplos de agentes/terapias adicionales que pueden administrarse simultáneamente/de forma combinada con el tratamiento con los compuestos de PPDA descritos en el presente documento incluyen los siguientes:

- 15 un inhibidor de la aromatasa, por ejemplo, exemestano (conocido también como Aromasina), letrozol (conocido también como Femara), anastrozol (conocido también como Arimidex), etc.;
- un antiestrógeno, por ejemplo, faslodex (conocido también como Fulvestrant e ICI182780), tamoxifeno (conocido también como Nolvadex), hidroxitamoxifeno, etc.;
- un bloqueante de Her2, por ejemplo, herceptina, pertuzumab, lapatinib, etc.;
- un agente quimioterapéutico citotóxico, por ejemplo, un taxano (por ejemplo, paclitaxel, conocido también como Taxol; docetaxel, conocido también como taxotere), ciclofosfamida, un antimetabolito (por ejemplo, carboplatino, capecitabina, gemcitabina, doxorubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, etc.), etc.

20 Por tanto, en una realización, el tratamiento comprende además un tratamiento (por ejemplo, tratamiento simultáneo o secuencial) con un principio activo adicional que es, por ejemplo, un inhibidor de la aromatasa, un antiestrógeno, un bloqueante de Her2, un agente quimioterapéutico citotóxico, etc.

25 Tratamiento combinado con un inhibidor de la aromatasa y/o un antiestrógeno

El receptor del estrógeno α (ER α) se expresa en el 70 % de los tumores de mama y está reconocido como el impulsor principal del desarrollo y progresión del cáncer de mama en estos casos. Como consecuencia, ER α es la diana predominante de las terapias auxiliares en el cáncer de mama positivo para ER α . La inhibición de su actividad con antiestrógenos y mediante la inhibición de la biosíntesis de estrógenos (utilizando, por ejemplo, inhibidores de la aromatasa), reduce la recidiva y aumenta la supervivencia del paciente (véanse, por ejemplo, Osborne, 1998; Cuzick et al., 2010). Tamoxifeno (Nolvadex) es un antiestrógeno que actúa compitiendo con el estrógeno para la unión al receptor de estrógenos, para inhibir la actividad de ER α . De manera importante, muchos pacientes de cáncer de mama positivo para ER α presentan recidiva en estos tratamientos hormonales, la mayoría de los tumores resistentes siguen siendo positivos para ER α (véanse, por ejemplo, Ali et al., 2002; Johnston et al., 2003; Ali et al., 2011; Osborne et al., 2011).

40 Tamoxifeno es un ejemplo de la clase de antiestrógenos conocida como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERN), que son antiestrogénicos en la mama, pero que tienen a menudo actividades similares a estrógenos en otros tejidos, tales como el sistema cardiovascular, y el hueso. Tamoxifeno se ha usado ampliamente como agente adyuvante de primera línea para el tratamiento del cáncer de mama positivo para ER α en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Fulvestrant (Faslodex) es un antiestrógeno que compete con el estrógeno por la unión a ER α para evitar su activación, pero promueve también la regulación por defecto de la proteína ER α . Por tanto, fulvestrant es un ejemplo de la clase de antiestrógenos conocida como reguladores selectivos por defecto de los receptores de estrógenos (SERD). Fulvestrant se usa principalmente en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama positivos para el ER α que experimentan reincidencia tras el tratamiento con agentes adyuvantes de primera línea tales como tamoxifeno.

50 La aromatasa es una enzima del citocromo P450 que cataliza la etapa limitante en la conversión de andrógenos a estrógenos. Clínicamente, anastrozol (Arimidex) y letrozol (Femara) son inhibidores competitivos del complejo de la aromatasa, mientras que exemestano (Aromasina) es un inhibidor irreversible de la aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa actúan inhibiendo la biosíntesis del estrógeno y, por tanto, los niveles de estrógenos en circulación y, en consecuencia, al limitar la disponibilidad del estrógeno, evitan la activación de ER α .

55 La unión del estrógeno a la proteína ER α se produce en el dominio de unión (LBD) al ligando (hormona), que está en el extremo C del dominio de unión al ADN (DBD), para promover la dimerización de ER α , la localización nuclear y la unión al ADN en las regiones reguladoras de los genes diana, para regular la expresión de dichos genes diana. La fosforilación de ER α proporciona un mecanismo clave para regular la actividad de ER α , incluyendo la unión del ADN y la activación de la transcripción. En particular, la fosforilación de ER α en la serina-118 en una región en el extremo N del DBD que es importante para la activación de la transcripción por ER α (conocida como función 1 de activación de la transcripción (AF-1)), es uno de los eventos iniciales en la activación de ER α . La fosforilación de la serina-118 está mediada por el reclutamiento estimulado por el estrógeno del complejo del factor de transcripción, TFIIH, que incluye CDK7. El reclutamiento de TFIIH estimulado por estrógeno en el LBD unido al estrógeno permite la fosforilación mediada por CDK7 de la serina-118, para promover la actividad de ER α . La expresión en exceso de CDK7 puede promover la actividad de ER α en condiciones de bajos niveles de estrógenos, que se generan con los

inhibidores de la aromatasas, y conduce a la activación del ER α unido a tamoxifeno (véanse, por ejemplo, Ali et al., 1993; Chen et al., 2000; Chen et al., 2002).

Estos hallazgos proporcionan la base para el uso de un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, en combinación con un inhibidor de la aromatasas o un antiestrógeno, para el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama. Dicho tratamiento combinado sería especialmente útil en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama tras la aparición de resistencia al inhibidor de la aromatasas o al antiestrógeno. Dicho tratamiento combinado permitiría también el uso de cantidades y/o concentraciones reducidas del compuesto de PPDA, el antiestrógeno, y/o el inhibidor de la aromatasas, para reducir la toxicidad.

Los estudios que demuestran los efectos sinérgicos de la combinación de un compuesto de PPDA concreto (PPDA-001, denominado también en el presente documento ICEC0942) con un antiestrógeno (4-hidroxitamoxifeno o Faslodex) en la línea de células MCF-7 de cáncer de mama positivas para ER α sensible a estrógeno descrita a continuación. Los agentes actúan cooperativamente para inhibir el crecimiento de las células de cáncer de mama.

Las células MCF-7 adquiridas de la ATCC (EE.UU.) se pasaron rutinariamente a DMEM, suplementado con suero de feto de ternera (FCS) al 10 % y se mantuvieron en una estufa incubadora a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se llevó a cabo el ensayo del crecimiento para ambas líneas de células en el medio adecuado utilizando el mismo protocolo exacto que se describe aquí. Para el ensayo de crecimiento, se sembraron 5000 células en cada pocillo de placas de 96 pocillos en DMEM que contenía FCS al 10 %. Las células MCF-7 se hicieron crecer durante un periodo de 12 días en presencia de PPDA-001/ICEC0942 (100 nmol/l) y 4-hidroxitamoxifeno (1 nmol/l) o Faslodex (1 nmol/l). Vehículo se refiere a la adición de un volumen igual del disolvente (etanol) en el que se prepararon 4-hidroxitamoxifeno (100 nmol/l) y Faslodex (100 nmol/l). 4-hidroxitamoxifeno y Faslodex se prepararon a una concentración de 100 μ mol/l en etanol, y se diluyeron de esta manera en medio de cultivo 1 μ l por 1 ml de medio (dilución 1:1000), para dar una concentración final de 100 nmol/l. En cada punto temporal, las placas se retiraron para un ensayo SRB. Para este ensayo, las células se fijaron mediante la adición de 100 μ l/pocillo de ácido tricloroacético (TCA) al 40 % enfriado en hielo. Las placas se dejaron durante 1 hora a 4 °C, se lavaron en agua, y a continuación se añadieron 100 μ l de sulforrodamina al 0,4 % (p/v) (SRB; Sigma-Aldrich, Reino Unido) preparada en ácido acético al 1 %. Se lavaron las placas en ácido acético al 1 % para retirar el reactivo SRB en exceso, se secaron al aire, y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de 100 μ l de base tris 10 mM. Se leyeron las placas a 492 nm utilizando un lector de placas. Se representó gráficamente el crecimiento relativo con respecto a la DO492 leyendo las células a tiempo de tratamiento t = 0 (n = 5).

Los resultados para 4-hidroxitamoxifeno se ilustran en la Figura 4, que es un gráfico del crecimiento relativo (crecimiento medio \pm errores estándar de la media) en función del tiempo para el tratamiento con: (a) vehículo; (b) PPDA-001/ICEC0942; (c) 4-hidroxitamoxifeno; y (d) PPDA-001 / ICEC0942 con 4-hidroxitamoxifeno. Tal como se muestra, el tratamiento simultáneo potencia mucho la inhibición del crecimiento observada para cada grupo solo.

Los resultados para Faslodex se ilustran en la Figura 5, que es un gráfico del crecimiento relativo (crecimiento medio \pm errores estándar de la media) en función del tiempo para el tratamiento con: (a) vehículo; (b) PPDA-001/ICEC0942; (c) Faslodex; y (d) PPDA-001/ICEC0942 con Faslodex. Tal como se muestra, el tratamiento simultáneo potencia mucho la inhibición del crecimiento observada para cada grupo solo.

Las células MCF-7 cultivadas en DMEM suplementadas con FCS al 10 % se trataron con 1 μ mol/l de PPDA-001/ICEC0942 durante el periodo de tiempo que se muestra. Como PPDA-001/ICEC0942 se solubilizó en DMSO, se añadió un volumen igual de DMSO como control. Se prepararon los lisados celulares mediante la adición de tampón RIPA (Sigma-Aldrich, n.º de catálogo: R0278). Se llevó a cabo la inmunotransferencia utilizando métodos normalizados (véanse, por ejemplo, Harlow y Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, EE.UU.), con anticuerpos para la proteína o la etiqueta de fosforilación indicada, se usó β -actina como control de la carga de la proteína. Se muestran los diversos anticuerpos primarios y sus diluciones en la siguiente tabla. El segundo anticuerpo era anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón o conejo acoplado con HRP.

Anticuerpo	Empresa / Número de catálogo	1ª dilución de anticuerpos	2ª dilución de anticuerpos
ER α (6F11)	Vector Laboratories (VP-E613)	1:1000	1:2500
ER α (fosfo-Ser118)	Santa Cruz (SC-101675)	1:500	1:2500
ARN Poll II (fosfo-Ser2)	Abcam (Ab5095)	1:500	1:2500
ARN Poll II (fosfo-Ser5)	Abcam (Ab5131)	1:500	1:2500
ARN Poll II	Abcam (Ab5408)	1:500	1:2500
CDK2 (fosfo-T160)	Abnova (PAB0438)	1:500	1:2500
CDK2	Señalización celular (2546)	1:500	1:2500

(continuación)

Anticuerpo	Empresa / Número de catálogo	1ª dilución de anticuerpos	2ª dilución de anticuerpos
CDK1 (fosfo-T161)	Señalización celular (9114)	1:500	1:2500
CDK1	Señalización celular (9112)	1:500	1:2500
β -Actina	Abcam (Ab2380)	1:500	1:2500

La Figura 6 muestra geles de inmunotransferencia para las bandas de fosfo-ER^{S118}, ER, y β -actina, en función del tiempo, para los lisados celulares de células MCF-7 tratadas con 1 μ mol/l de PPDA-001/ICEC0942. Como se muestra en la figura, PPDA-001/ICEC0942 inhibe la fosforilación de ER en la serina-118 (fosfo-ER^{S118}).

La Figura 7 muestra geles de inmunotransferencia para los lisados celulares de células MCF-7 tratadas durante 24 horas con 10 μ mol/l de PPDA-001/ICEC0942.

Por tanto, en una realización, el tratamiento comprende además un tratamiento (por ejemplo, tratamiento simultáneo o secuencial) con un principio activo adicional que es un inhibidor de la aromatasas, por ejemplo, exemestano (conocido también como Aromasina), letrozol (conocido también como Femara), o anastrozol (conocido también como Arimidex). En una realización, el trastorno es cáncer de mama (por, ejemplo, cáncer de mama que es resistente a dicho inhibidor de la aromatasas).

Asimismo, en una realización, el tratamiento comprende además un tratamiento (por ejemplo, tratamiento simultáneo o secuencial) con un principio activo adicional que es un antiestrógeno, por ejemplo, faslodex (conocido también como Fulvestrant e IC1182780), tamoxifeno (conocido también como Nolvadex), hidroxitamoxifeno. En una realización, el trastorno es cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama que es resistente a dicho antiestrógeno).

Otros usos

Los compuestos de PPDA descritos en el presente documento pueden utilizarse también como aditivos de cultivo celular para inhibir CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.).

Los compuestos de PPDA descritos en el presente documento pueden usarse también como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos de PPDA descritos en el presente documento también pueden utilizarse como patrón, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de CDK (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, etc.), etc.

Kits

Se describe también en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de PPDA como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de PPDA como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o en un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas de cómo administrar el compuesto o composición.

Las instrucciones escritas pueden incluir también una lista de indicaciones para las cuales el principio activo es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

El compuesto de PPDA o la composición farmacéutica que comprende el compuesto de PPDA puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de la acción deseada).

Los ejemplos de vías de administración incluyen oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, por un parche, escayola, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, por un parche, escayola, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, con gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo vía subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; por implante de un depósito o un reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto/paciente

5 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o macaco), un mono (por ejemplo, mono tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

10 Adicionalmente, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

15 Aunque es posible que un compuesto de PPDA se administre en solitario, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo transportadores, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensoactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender además otros principios activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

20 Por tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, como se ha definido anteriormente, y métodos para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de PPDA, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, transportadores, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

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

30 Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc., adecuados se pueden encontrar en los textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences. 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5ª edición, 2005.

35 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un transportador, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el compuesto con transportadores (por ejemplo, transportadores líquidos, transportador sólido finamente dividido, etc.), y luego conformar el producto, si es necesario.

40 La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retrasada, temporalizada o sostenida; o una combinación de las mismas.

45 Las formulaciones pueden estar de manera adecuada en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, eluctuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo comprimidos revestidos), gránulos, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras y blandas), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nebulizadores, o aerosoles.

50 Las formulaciones pueden proporcionarse de forma adecuada como un parche, esparadrapo, vendaje, apósito, o similares que se impregna con uno o más compuestos y opcionalmente uno o más ingredientes diferentes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, penetración, permeación, y potenciadores de la absorción. Las formulaciones pueden proporcionarse también de forma adecuada en la forma de un depósito o reservorio.

55 El compuesto puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que se diseñe para dirigirse al compuesto, por ejemplo, a componentes de la sangre o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, eluctuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos, y reservorios. Las pastillas para chupar comprenden normalmente el compuesto en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los enjuagues bucales comprenden normalmente el compuesto en un transportador líquido adecuado.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas y píldoras.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, pastillas para chupar, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos, y reservorios.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos, depósitos, y reservorios.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, y aceites, así como parches, esparadrapos, vendajes, apósitos, depósitos, y reservorios.

35 Los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el compuesto forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del aroma, y edulcorantes. Los comprimidos pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto anterior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un revestimiento, por ejemplo, para alterar la liberación, por ejemplo, un revestimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

45 Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

50 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base cremosa de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable, un compuesto que potencia la absorción o la penetración del compuesto a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

55 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (también conocido como un emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante (o emulsionantes) con o sin el estabilizador (o estabilizadores) constituyen la denominada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

65 Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto

en la mayoría de los aceites que probablemente se usarán en las formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable, con la consistencia adecuada para evitar la filtración desde tubos u otros contenedores. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferentes. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de elevado punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, cuando el transportador es un líquido, incluyen, por ejemplo, aerosol nasal, gotas nasales, o mediante la administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, cuando el transportador es un sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se toma de la manera en que se administra el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, mediante tratamiento de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como una pulverización en aerosol de un paquete presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para administración ocular también incluyen gotas oculares, en las que el compuesto se disuelve o suspende en un transportador adecuado, en especial un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento por enema.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del compuesto, dichos transportadores que en la técnica se conocen como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, exentos de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende o proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes, y solutos, que convierten la formulación en isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor deseado. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de transportadores isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de solución de Ringer lactada. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificaciones

Un experto en la materia apreciará que las dosificaciones adecuadas de los compuestos de PPDA, y las composiciones que comprenden los compuestos de PPDA, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto de PPDA concreto, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto de PPDA, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, el sexo, la edad, el peso, la dolencia, la salud en general y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad del compuesto de PPDA y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque se seleccionará generalmente la dosificación para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin producir efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

5 La administración puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula o células diana a tratar y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico, veterinario o clínico.

10 En general, una dosis adecuada del compuesto de PPDA está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto precursor y, por lo tanto, el peso real a usar se aumenta proporcionalmente.

15 Síntesis Químicas

Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de etapa caliente Reichert-Thermovar y están sin corregir. Los espectros de IR se registraron como películas finas con las bandas de absorción indicadas en número de onda (cm⁻¹).

20 Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz o a 500 MHz. Los desplazamientos químicos se indican como valores δ en ppm en relación al pico de CDCl₃ (δH 7,26), al pico de CD₃OD (δH 3,31) y al pico de DMSO-d₆ (δH 2,54). Las constantes de acoplamiento (*J*) se registraron en Hertzios (Hz) y se citan con una precisión de 0,5 Hz.

25 Las rotaciones ópticas se registraron con una longitud de recorrido de 1 dm, usando la línea D 589,3 nm de sodio. Las concentraciones (*c*) se indican en g/100 ml.

30 Todas las reacciones se realizaron con agitación magnética y si eran sensibles al aire o humedad, en material de vidrio secado a la llama o secado al horno en una atmósfera de nitrógeno o argón. Las jeringas, usadas para transferir reactivos y disolventes, se purgaron con nitrógeno o argón antes de su uso. Las temperaturas de reacción distintas de temperatura ambiente se registraron como el baño de temperatura a menos que se indique otra cosa.

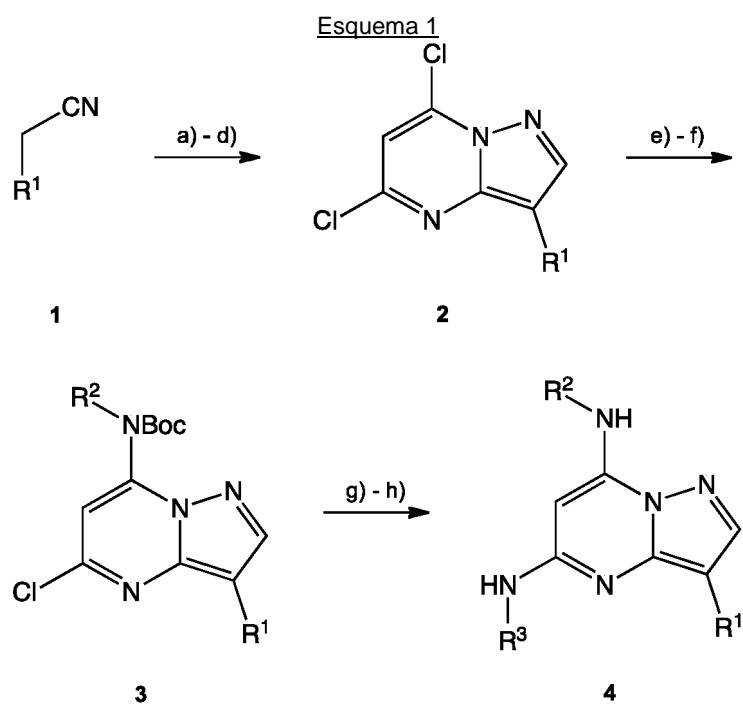
Todos los disolventes y reactivos se usaron según se suministraron comercialmente, a menos que se indique otra cosa. Et₂O, THF, PhMe y CH₂Cl₂ se redestilaron a partir de Na-Ph₂CO, Na-Ph₂CO, Na y CaH₂, respectivamente.

35 Se realizó cromatografía de capa fina en placas de vidrio de gel de sílice F254 con soporte de aluminio pre-recubierto. El cromatograma se visualizó bajo luz UV y/o mediante tinción usando permanganato potásico acuoso o vanilina ácida acuosa, seguido de calentamiento con una pistola de calor.

40 Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, tamaño de partícula 40-63 µm (los eluyentes se dan entre paréntesis).

Síntesis general

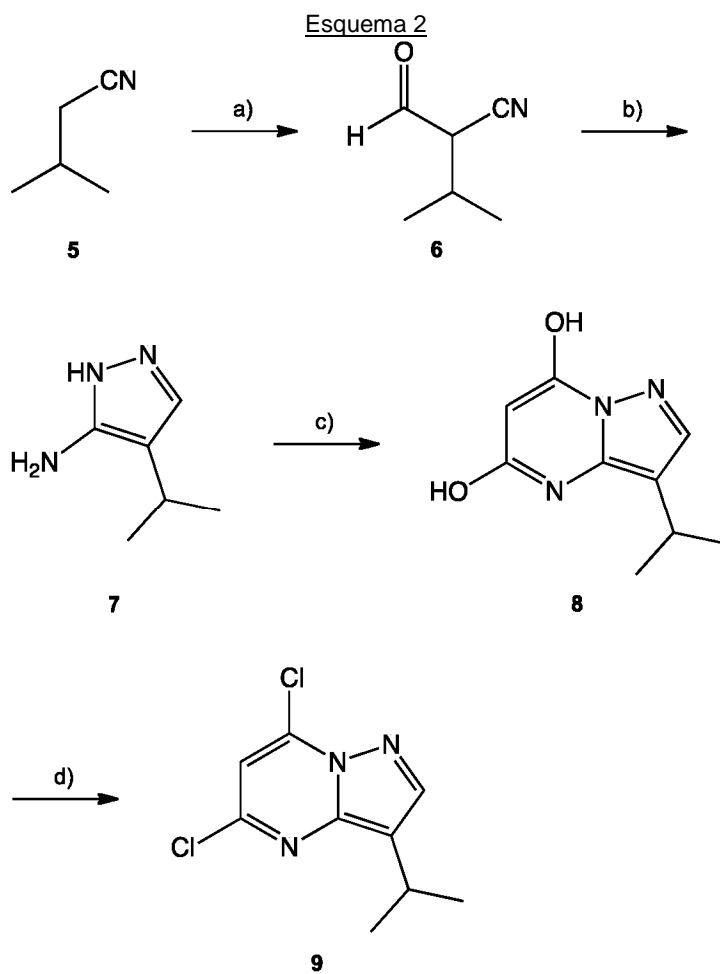
45 La ruta sintética general hacia los compuestos diana se ilustra en el siguiente esquema. Las tres cadenas laterales principales (R¹, R² y R³) pueden variar ampliamente.



- 5 a) HCO_2Et , $\text{LiN}(\text{iso-Pr})_2$, de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente.
 b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ácido acético, EtOH .
 c) Na , EtOH , malonato de dietilo, reflujo.
 d) *N,N*-dimetilanilina, POCl_3 , reflujo.
 e) $\text{R}^2\text{-NH}_2$, Et_3N , EtOH , reflujo.
 f) Boc_2O , DMAP, Et_3N , THF, temperatura ambiente.
 10 g) $\text{R}^3\text{-NH}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *rac*-BINAP, NaO^tBu , tolueno, $95\text{ }^\circ\text{C}$.
 h) HCl 5 M/ MeOH .

1 - Síntesis del Compuesto Dicloro-Heterocíclico Aromático 9

- 15 La síntesis del dicloruro **9** se realizó de una manera similar a métodos publicados. Véase, por ejemplo, Jogalekar, et al., 2008.

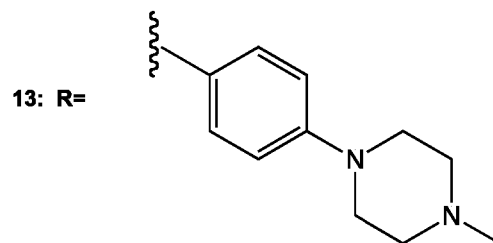
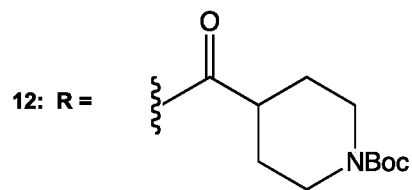
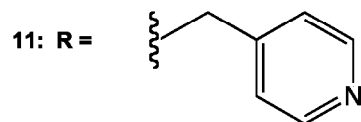
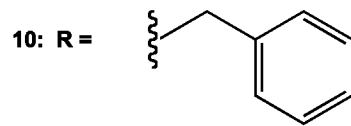
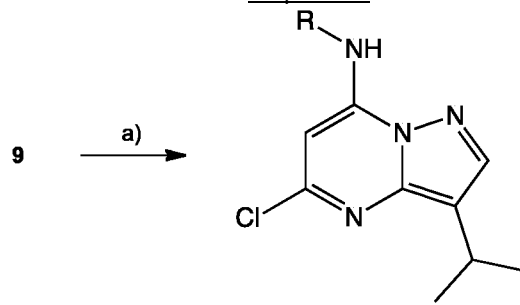


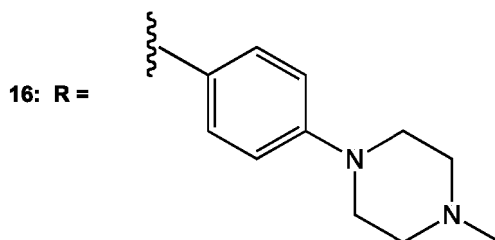
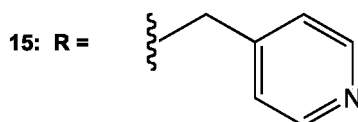
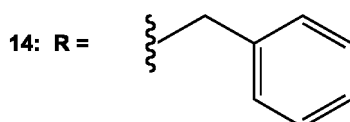
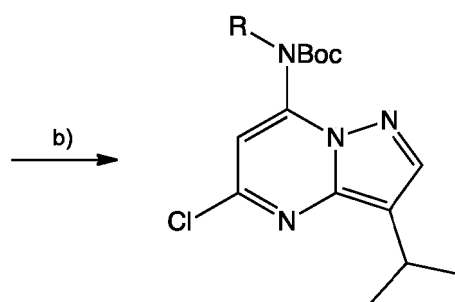
5

- a) HCO_2Et , $\text{LiN}(\text{iso-Pr})_2$, de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente.
 b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ácido acético, EtOH.
 c) Na, EtOH, malonato de dietilo, reflujo, 35 % (3 etapas).
 d) *N,N*-dimetilanimilina, POCl_3 , reflujo, 81 %.

10 2- Síntesis de los Núcleos Aromáticos

Esquema 3





a)

10: bencilamina, EtOH, reflujo, 97 %.**11:** 4-picolilamina, EtOH, reflujo, 99 %.**12:** 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, NaH, DMF, temperatura ambiente, 60 %.**13:** 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina, NaH, DMF, 50 °C, 66 %.

b)

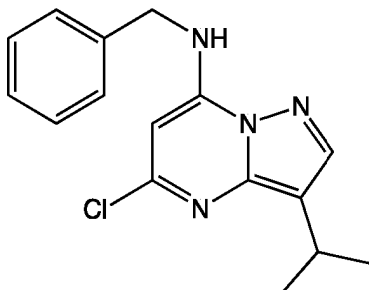
14: Boc₂O, DMAP, THF, temperatura ambiente, 96 %.**15:** Boc₂O, DMAP, THF, temperatura ambiente, 92 %.**16:** Boc₂O, DMAP, 1,4-dioxano, 96 %.2.1 - Procedimiento General A - Sustitución del Cloruro 9

Una solución que contenía 3-iso-propil-5,7-dicloropirazolo [1,5-*a*]pirimidina **9** (2,17 mmol) y la amina (4,56 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH:EtOAc) para producir el producto deseado en una forma analíticamente pura.

2.2 - Síntesis de los Núcleos Aromáticos

Síntesis 1

5 N-Bencil-5-cloro-3-iso-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**10**)

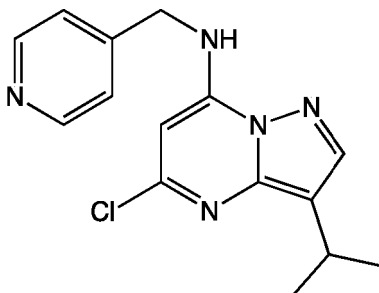


10 Siguiendo el procedimiento general **A, 9** (500 mg, 2,17 mmol) y bencilamina (0,52 ml, 4,78 mmol) se dejaron reaccionar en EtOH (20 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (630 mg, 97 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 6:1).

P.f. = 74 °C (CHCl₃); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,27 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 150,1, 146,8, 144,1, 141,5, 135,7, 129,0, 128,1, 127,1, 116,9, 84,6, 46,0, 23,4, 23,3; HRMS (CI) calc. para C₁₆H₁₇ClN₄ (M+H⁺): 301,1220, encontrado: 15 301,1230; Anal. calc. para C₁₆H₁₇ClN₄: C 63,89, H 5,70, N 18,63, encontrado: C 63,95, H 5,78, N 18,59.

Síntesis 2

20 5-Cloro-3-iso-propil-N-(piridin-4-ilmetil) pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**11**)

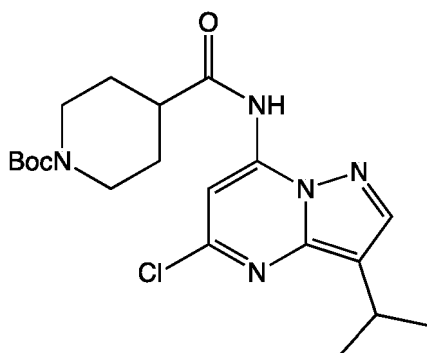


25 Siguiendo el procedimiento general **A, 9** (460 mg, 2,0 mmol) y 4-picolilamina (0,407 ml, 4,0 mmol) se dejaron reaccionar en EtOH (4 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (601 mg, 99 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 7:3 a 1:1 de hexano:EtOAc).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 150,4, 150,0, 146,9, 145,3, 144,2, 141,8, 121,5, 117,2, 84,8, 44,8, 23,4; HRMS (IEN) calc. para C₁₅H₁₆ClN₅ (M+H⁺): 302,1185, encontrado: 302,1172.

Síntesis 3

30 4-((5-Cloro-3-iso-propilpirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**12**)



35 Se disolvió 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,37 mmol) en DMF seca (4 ml) y se trató con NaH

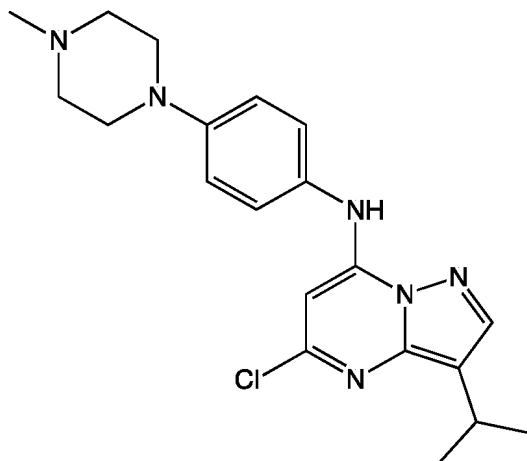
(60 % p., 175 mg, 4,37 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con **9** (1,0 g, 4,37 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 60 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 8:2).

5 IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3141, 1705, 1541; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 4,28 - 4,07 (m, 2 H), 3,26 - 3,11 (m, 1 H), 2,79 (s. a., 2 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 1,92 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 173,1, 170,9, 154,4, 150,1, 143,5, 141,4, 139,5, 118,0, 94,5, 79,7, 60,1, 43,9, 42,6, 28,2, 28,0, 23,3, 23,1.

Síntesis 4

10

5-Cloro-3-iso-propil-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina (**13**)



15 Se añadió con agitación NaH (60 % p., 125 mg, 3,14 mmol) a una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (véase, por ejemplo, Sengupta et al., 2012) (60 g, 3,14 mmol) en THF (15 ml). Después de 10 min, se añadió una solución de **9** (0,72 g, 3,14 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 66 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

20 F_r = 0,36 (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3324, 1609, 1577 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,33 (sept, J = 6,7 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 6,3; 3,9 Hz, 4H), 2,62 (dd, J = 6,3; 3,9 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H). HRMS (IEN) Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{Cl}$ [$M + \text{H}$] $^+$, 385,1907, encontrado 385,1909.

25 2.3 - Procedimiento General B - Protección de Boc

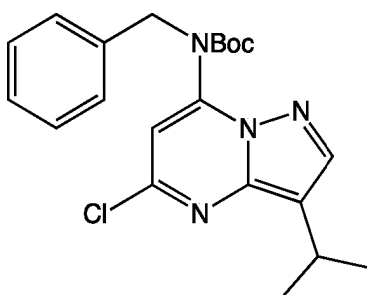
Se añadió Boc_2O (0,73 mmol) con agitación a una solución del amino-heterociclo (0,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,31 mmol) en THF seco (2 ml) a 0 °C. Después de 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con agua y NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:Et $_2$ O) proporcionó el producto deseado en forma analíticamente pura.

30

2.4 - Síntesis de los Núcleos Aromáticos Protegidos con Boc

35 Síntesis 5

Bencil(5-cloro-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (**14**)



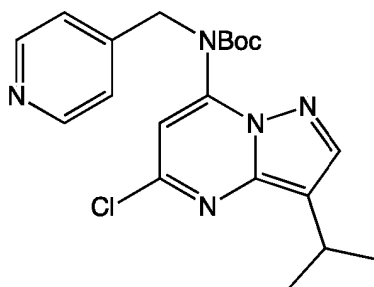
40 Siguiendo el procedimiento general **B**, **10** (300 mg, 1 mmol), se dejaron reaccionar Boc_2O (284 mg, 1,3 mmol) y

DMAP (24 mg, 0,2 mmol) en THF (6 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (385 mg, 96 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc 20:1).

P.f. = 93-94 °C (EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 1727, 1612, 1518, 1454, 1154, 699 cm^{-1} ; RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) δ 152,6, 147,9, 144,9, 144,0, 142,5, 136,7, 128,5, 127,7, 127,6, 118,2, 106,1, 82,9, 51,3, 27,8, 23,5, 23,3; HRMS (CI) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 401,1744, encontrado: 401,1747; Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$: C 62,91, H 6,29, N 13,98, encontrado: C 62,87, H 6,19, N 13,94.

Síntesis 6

- 10 (5-Cloro-3-iso-propilpirazolo [1,5-a]pirimidin-7-il)(piridin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (**15**)

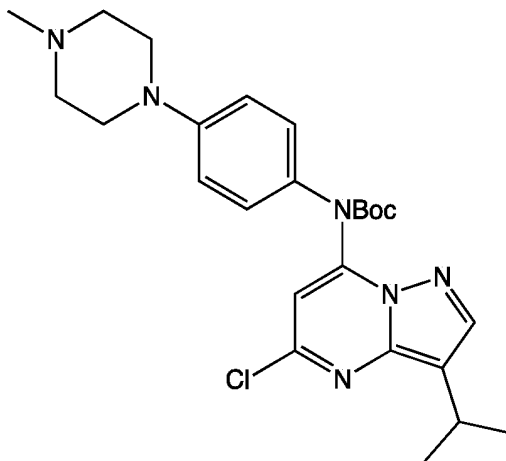


Si siguiendo el procedimiento general **B**, **11** (560 mg, 1,85 mmol), se dejaron reaccionar Boc_2O (565 mg, 2,59 mmol) y DMAP (67 mg, 0,55 mmol) en THF (10 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (688 mg, 92 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (hexano: EtOAc 4:1).

IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 1724, 1610, 1560, 1516, 1367, 1305, 1150, 1103, 877, 730 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,25 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152,2, 149,8, 147,7, 145,8, 144,9, 143,8, 142,5, 121,9, 118,2, 105,3, 83,2, 50,6, 27,6, 23,4, 23,1; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 402,1698, encontrado: 402,1697.

Síntesis 7

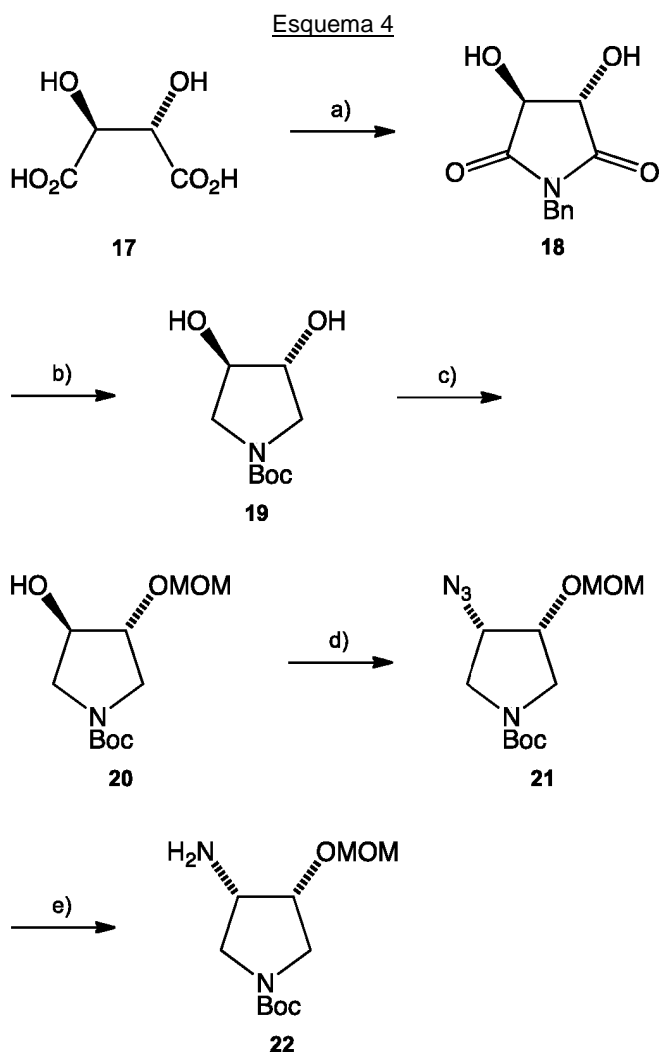
- 25 5-Cloro-3-iso-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo (**16**)



Si siguiendo el procedimiento general **B**, **13** (0,67 g, 1,74 mmol), Boc_2O (0,76 g, 3,48 mmol) y DMAP (21 mg, 0,174 mmol) se dejaron reaccionar en 1,4-dioxano (8 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (806 mg, 96 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2 :MeOH 20:1).

F_r = 0,50 (9:1 CH_2Cl_2 /MeOH); IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 1735, 1608, 1511, 1147 cm^{-1} ; RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 152,1, 150,7, 148,1, 145,3, 145,1, 142,8, 131,4, 127,6, 118,2, 116,1, 105,5, 83,1, 55,0, 48,7, 46,2, 27,9, 23,6, 23,5; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 485,2432, encontrado 485,2421.

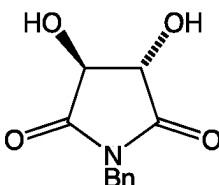
3 - Síntesis de los Intermedios de Pirrolidina y Piperidina

3.1 - Síntesis de Pirrolidina **22**

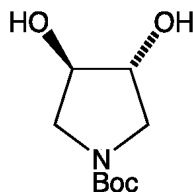
- 5 a) bencilamina, xileno, Dean-Stark, 160 °C, 81 %.
 b) i) LiAlH₄, THF, de 0 °C a reflujo; ii) H₂, Pd/C, MeOH, Boc₂O, 72 % (2 etapas).
 c) NaH, MOMCl, THF, de 0 °C a temperatura ambiente, 75 %.
 d) i) MsCl, Et₃N, 0 °C; ii) NaN₃, DMF, 100 °C, 81 % (2 etapas).
 e) H₂, Pd/C, MeOH, 98 %.

10 Síntesis 8

(3S,4S)-1-Bencil-3,4-dihidroxipirrolidin-2,5-diona (**18**)



- 15 Se calentaron bencilamina (3,7 ml, 33 mmol) y ácido D-(+)-tartárico **17** (5 g, 33 mmol) en xileno (25 ml) a reflujo (160 °C) en agitación vigorosa durante 6 h usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el residuo se lavó con acetona. La recristalización en etanol absoluto (35 ml) dio el compuesto del título (6 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. Véase, por ejemplo, Nagel et al., 1984.
- 20 $[\alpha]_D^{20} = -139$ (c 1,0, MeOH); p.f. = 198 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 - 7,35 (m, 5H), 6,31 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ 174,7, 136,1, 128,7, 127,6, 74,6, 41,3.

Síntesis 93,4-Dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**19**)

5

Se añadió lentamente LiAlH_4 (2 M en THF, 18,5 ml, 37 mmol) con agitación a una solución de **18** (3 g, 13,6 mmol) en THF (90 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con H_2O (1,48 ml), NaOH acuoso (15 % p. en H_2O , 1,48 ml) y H_2O (4,5 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con THF caliente (50 ml) y el filtrado se concentró al vacío para dar (3*R*,4*R*)-1-bencil-3,4-dihidroxipirrolidina en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

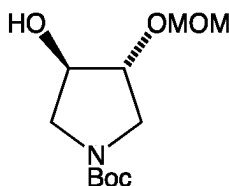
10

La bencilpirrolidina en bruto en MeOH (35 ml) se dejó reaccionar con Boc_2O (3,26 g, 15 mmol) y Pd/C (10 % p., 300 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y el residuo se recristalizó en EtOAc caliente (25 ml), produciendo **19** (2,0 g, 72 %) en forma de cristales de color amarillo pálido. Véase, por ejemplo, Nagel et al., 1984.

15

$F_r = 0,22$ (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,94 (t a, $J = 3,3$ Hz, 2H), 3,67 (dd, $J = 12,0$; 4,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 12,0$; 5,0 Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 12,0$; 2,3 Hz, 2H), 3,37 (dd, $J = 12,1$; 2,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H); RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ 153,9, 80,5, 64,2, 63,4, 48,8, 48,5, 28,4; EM (IEN): m/z 204 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Síntesis 103-Hidroxi-4-(metoxi-metoxi)-pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**20**)

25

Se añadieron con agitación NaH (60 % p., 5,87 mmol, 235 mg) y MOMCl (445 μl , 5,87 mmol) a una solución de **19** (993 mg, 4,89 mmol) en THF seco (25 ml) a 0 °C. Se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1) para dar el compuesto del título (910 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

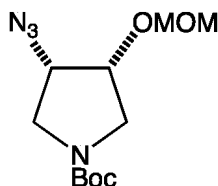
30

$F_r = 0,42$ (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1); $[\alpha]_D^{20} = -45$ (c 0,88, CH_2Cl_2); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,6$; 4,0 Hz, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,63 (s a, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,7, 96,1, 82,3, 79,7, 74,1, 55,8, 51,3, 49,6, 28,6; HRMS (CI) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 248,1498, encontrado: 248,1494; Anal. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C 53,43, H 8,56, N 5,66, encontrado: C 53,56, H 8,62, N 5,70.

35

Síntesis 11

40

3-Azido-4-(metoxi-metoxi)-pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*tert*-butilo (**21**)

45

Se añadieron con agitación Et_3N (1,05 ml, 7,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (440 μl , 5,6 mmol) a una solución de **20** (920 mg, 3,72 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite de

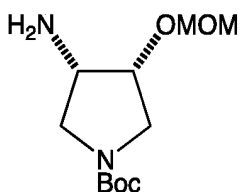
color naranja resultante se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

El aceite en bruto se disolvió en DMF seca (20 ml), se añadió azida sódica (1,2 g, 18,6 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 100 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y Et₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:Et₂O 2:3) para producir la azida **21** (825 mg, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

$F_r = 0,33$ (hexano:Et₂O 2:3); $[\alpha]^{20}_D = -34$ (c 1,07, CH₂Cl₂); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 2102, 1692, 1399, 1365, 1117, 995 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,31, 96,1, 80,0, 76,6, 60,8, 55,9, 49,6, 48,0, 28,5; HRMS (CI) calc. para C₁₁H₂₀N₄O₅ (M+H⁺): 273,1563, encontrado 273,1569; Anal. calc. para C₁₁H₂₀N₄O₅: C 48,52, H 7,40, N 20,58, encontrado: C 48,45, H 7,31, N 20,50.

15 Síntesis 12

3-Amino-4-(metoxi-metoxi)-pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*tert*-butilo (**22**)



20

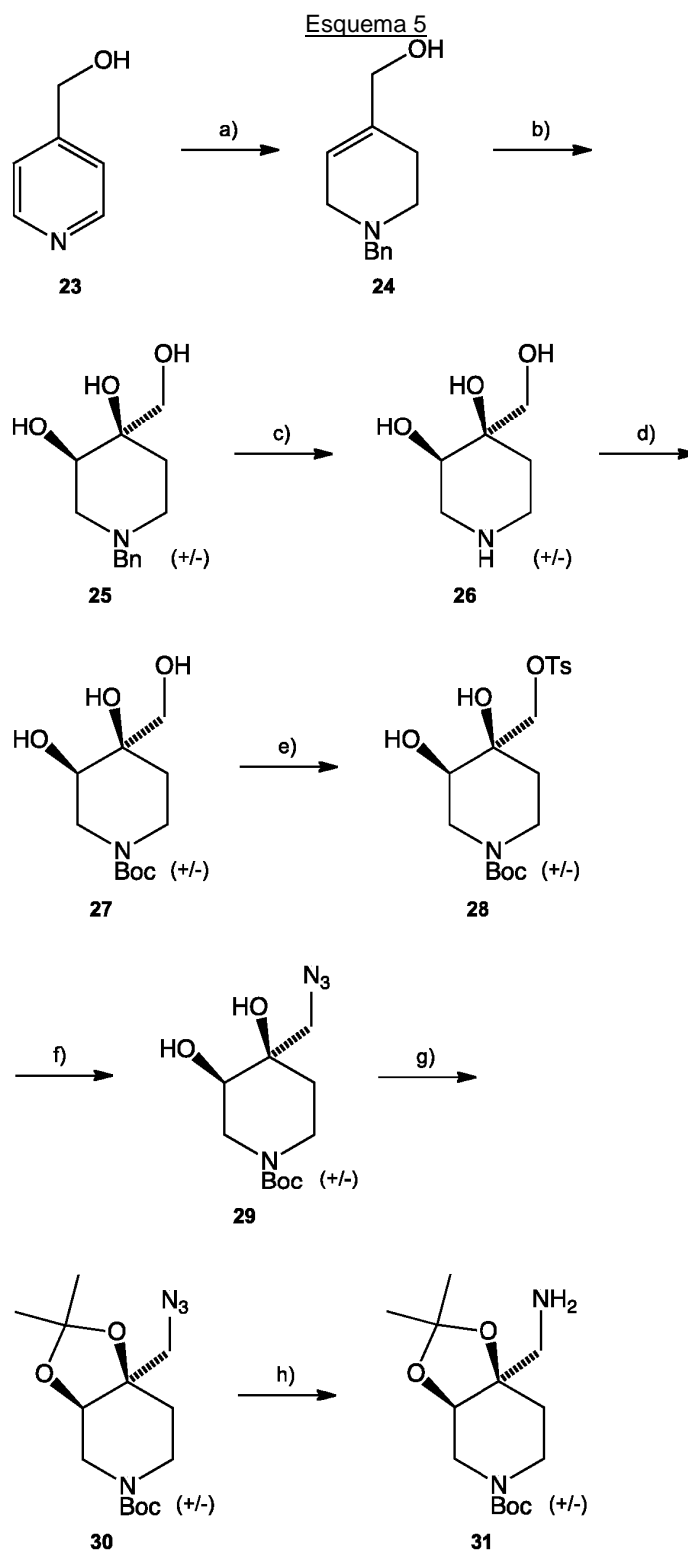
La azida **21** (100 mg, 0,37 mmol) en metanol (5 ml) se agitó y se dejó reaccionar con Pd/C (10 % p., 20 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante 40 min. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (92,75:7:0,25 de CH₂Cl₂:MeOH:amoniaco acuoso al 30 % p.) para dar **22** (89 mg, 98 %) en forma de un aceite incoloro.

$F_r = 0,40$ (92,75:7:0,25 de CH₂Cl₂:MeOH:amoniaco acuoso al 30 % p.); $[\alpha]^{20}_D = -21$ (c 1,0, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62 - 4,69 (m, 2H), 3,96 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,98 - 3,10 (m, 1H), 1,55 (s a, 2H), 1,39 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,7, 96,0, 79,4, 77,6, 55,7, 53,8, 51,3, 50,0, 28,5; HRMS (CI) calc. para C₁₁H₂₂N₂O₄ (M+H⁺): 247,1658, encontrado 247,1653; Anal. calc. para C₁₁H₂₂N₂O₄: C 53,64, H 9,00, N 11,37, encontrado: C 53,58, H 8,96, N 11,31.

3

0

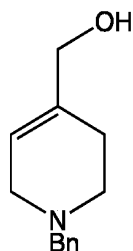
3.2- Síntesis de la Amina 31



- a) i) cloruro de bencilo, MeCN, reflujo; ii) NaBH₄, MeOH, -20 °C, 79 % (2 etapas).
 b) K₂Os₂(OH)₄, (DHQD)₂PHAL, MeSO₂NH₂, K₂CO₃, tBuOH/H₂O (1:1), 41 %.
 c) H₂, Pd/C, MeOH, 50 °C, 99 %. d) Boc₂O, CH₂Cl₂:MeOH (4:1), 81 %.
 e) TsCl, piridina, 50 %.
 f) NaN₃, DMF, 60 °C, 92 %.
 g) 2,2-dimetoxipropano, TsOH, acetona, 87 %.
 h) H₂, Pd/C, MeOH, 97 %.

5

10

Síntesis 13(1-Bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (**24**)

5

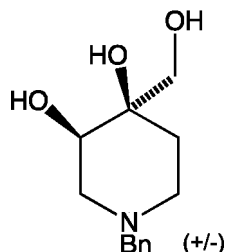
Se suspendió 4-piridinometanol (25,0 g, 229 mmol) en MeCN (250 ml) y se añadió lentamente cloruro de bencilo (31,5 ml, 275 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo de color rojo se disolvió en metanol (350 ml) y se enfrió a -35 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (17,4 g, 485 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -20 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 min y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (50 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 2:3 a 0:1 de hexano:EtOAc) para producir **24** (32,0 g, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. Véase, por ejemplo, Gijsen et al., 2008.

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (5H, m), 5,54 (1H, m), 4,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (d a, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,53 (2H, s), 2,87 (2H, m), 2,50 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,02 (2H, m); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 139,1 137,1, 129,1, 128,6, 127,3, 118,9, 64,7, 62,3, 52,5, 49,8, 26,6.

20

Síntesis 141-Bencil-4-(hidroximetil)piperidin-3,4-diol (**25**)

25

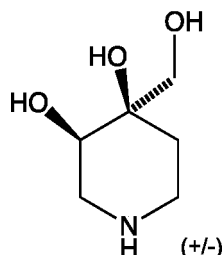
Una solución transparente premezclada de K₃Fe(CN)₆ (4,90 g, 15,0 mmol), K₂CO₃ (2,06 g, 15,0 mmol), (DHQD)₂PHAL (123 mg, 0,16 mmol), K₂OsO₂(OH)₄ (29,1 mg, 0,079 mmol) y MeSO₂NH₂ (476 mg, 5,00 mmol) en ^tBuOH y H₂O (50 ml, 1:1) se enfrió a 0 °C y se añadió tetrahidropiridina 24 (1,02 g, 5,00 mmol). Después de agitar durante 12 h a 0 °C, se añadió sulfito sódico (30 g) y la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 ml). Después de agitación vigorosa durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 98:2:0,5 a 90:10:0,5 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ acuoso concentrado) proporcionó **25** (485 mg, 41 %) en forma de un aceite de color naranja. Véase, por ejemplo, Kolb et al., 1994.

30

35

*F*_r = 0,20 (CH₂Cl₂:MeOH 19:1); IR (puro): *v*_{máx} = 3342, 1454, 1300, 1102, 1075, 1045, 1007, 963, 746, 698 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,26 (m, 5H), 3,83 (dd, *J* = 8,9; 4,1 Hz, 1H), 3,67-3,51 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 3,16 (s a, 2H), 2,71 (dd, *J* = 10,9, 3,5 Hz, 1H), 2,53-2,34 (m, 3H), 1,69- 1,57 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 137,3, 129,3, 128,3, 127,3, 71,0, 70,4, 68,7, 62,4, 54,9, 48,4, 31,5; HRMS (IEN) calc. para C₁₃H₁₉NO₃ (M+H⁺): 238,1443, encontrado: 238,1445.

40

Síntesis 154-(Hidroximetil)piperidin-3,4-diol (**26**)

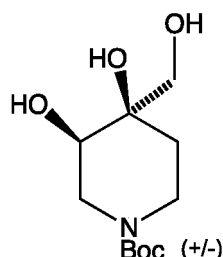
5

Se disolvió el triol **25** (440 mg, 1,85 mmol) en MeOH (3 ml) y se trató con Pd/C (15 % p., 22 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 10 h a 50 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida, dando la amina **26** (270 mg, 99 %).

10

IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3273, 1646, 1533, 1420, 1272, 1052, 971, 856, 818 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,61 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,88 - 2,70 (m, 4H), 1,64 - 1,61 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 73,1, 69,8, 67,9, 48,3, 41,7, 33,9; HRMS (CI) calc, para $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 148,0974, encontrado: 148,0974.

15

Síntesis 163,4-Dihidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**27**)

20

Se añadieron con agitación Boc_2O (370 mg, 1,70 mmol) y MeOH (0,5 ml) a una solución de la amina **26** (250 mg, 1,70 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH) proporcionó **27** (342 mg, 81 %) del carbamato **27** en forma de un sólido de color blanco.

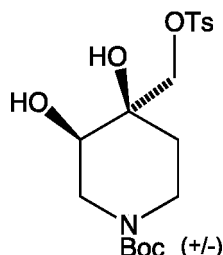
25

F_r = 0,30 (CH_2Cl_2 :MeOH 19:1); IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3335, 1664, 1425, 1366, 1274, 1250, 1156, 1057, 988, 960 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,98 - 3,95 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,72 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,11 (s a, 4H), 2,96 (dd, J = 12,4; 10,6 Hz, 1H), 1,68- 1,65 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,9, 80,2, 71,1, 70,5, 69,8, 44,8, 39,0, 31,7, 28,4; HRMS (CI) calc, para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 248,1498, encontrado: 248,1503.

30

Síntesis 173,4-Dihidroxi-4-((4-toluenosulfonilo)-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**28**)

35



Se añadió con agitación $p\text{TsCl}$ (246 mg, 1,29 mmol) a una solución del triol **27** (290 mg, 1,17 mmol) en piridina seca (2,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 7:3 a 1:1 de

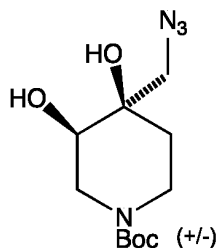
40

hexano:EtOAc) dio el sulfonato **28** (237 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

$F_r = 0,57$ (2:3 de hexano:EtOAc); p.f. = 110 °C; IR (puro): $\nu_{max} = 3411, 1686, 1427, 1359, 1255, 1183, 1169, 1070, 1054, 972, 840, 814, 667 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 7,38 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 4,07 (d, $J = 10,1 \text{ Hz}$, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,90 (d, $J = 10,1 \text{ Hz}$, 1H), 3,70 (dd, $J = 10,5; 5,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,02 (s a, 2H), 2,88 (s a, 1H), 2,61 (s a, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,6, 145,3, 132,3, 130,0, 128,0, 80,1, 72,7, 70,9, 66,7, 44,1, 38,9, 31,7, 28,4, 21,7; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 424,1406, encontrado: 424,1399.

Síntesis 18

4-(Azidometil)-3,4-dihidroxi-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**29**)

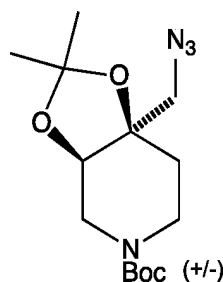


Se añadió con agitación NaN_3 (109 mg, 1,68 mmol) a una solución de 4-toluenosulfonato **28** (225 mg, 0,560 mmol) en DMF seca (5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H_2O (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (de 7:3 a 1:4 de hexano:Et₂O) produjo la azida **29** (140 mg, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

$F_r = 0,29$ (3:2 de hexano:EtOAc); IR (puro): $\nu_{max} = 3386, 2101, 1664, 1426, 1367, 1275, 1246, 1152, 1068, 873, 763 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02 - 4,01 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 3,49 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$, 1H), 3,37 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$, 1H), 3,09 (t a, $J = 11,3 \text{ Hz}$, 1H), 2,99 - 2,51 (s a, 2H), 2,92 (t, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H), 1,79 (d, $J = 14,0 \text{ Hz}$, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,8, 80,3, 71,9, 68,2, 58,2, 44,8, 39,2, 32,5, 28,4; HRMS (CI) calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$): 290,1828, encontrado: 290,1831.

Síntesis 19

7a-(Azidometil)-2,2-dimetil-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**30**)

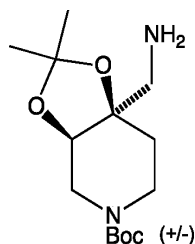


La azida **29** (130 mg, 0,48 mmol) se disolvió en acetona y dimetoxipropano (1:1; 6 ml) y se añadió *p*TsOH (9 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de hexano:EtOAc), dando la azida **30** (130 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro.

$F_r = 0,6$ (1:1 de hexano:EtOAc); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,62 - 3,20 (m, 4H), 3,10-3,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,51 - 1,44 (m, 16H); HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 311,1719, encontrado: 311,1702.

Síntesis 20

7a-(Aminometil)-2,2-dimetil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-5(6H)-carboxilato de *tert*-butilo (**31**)

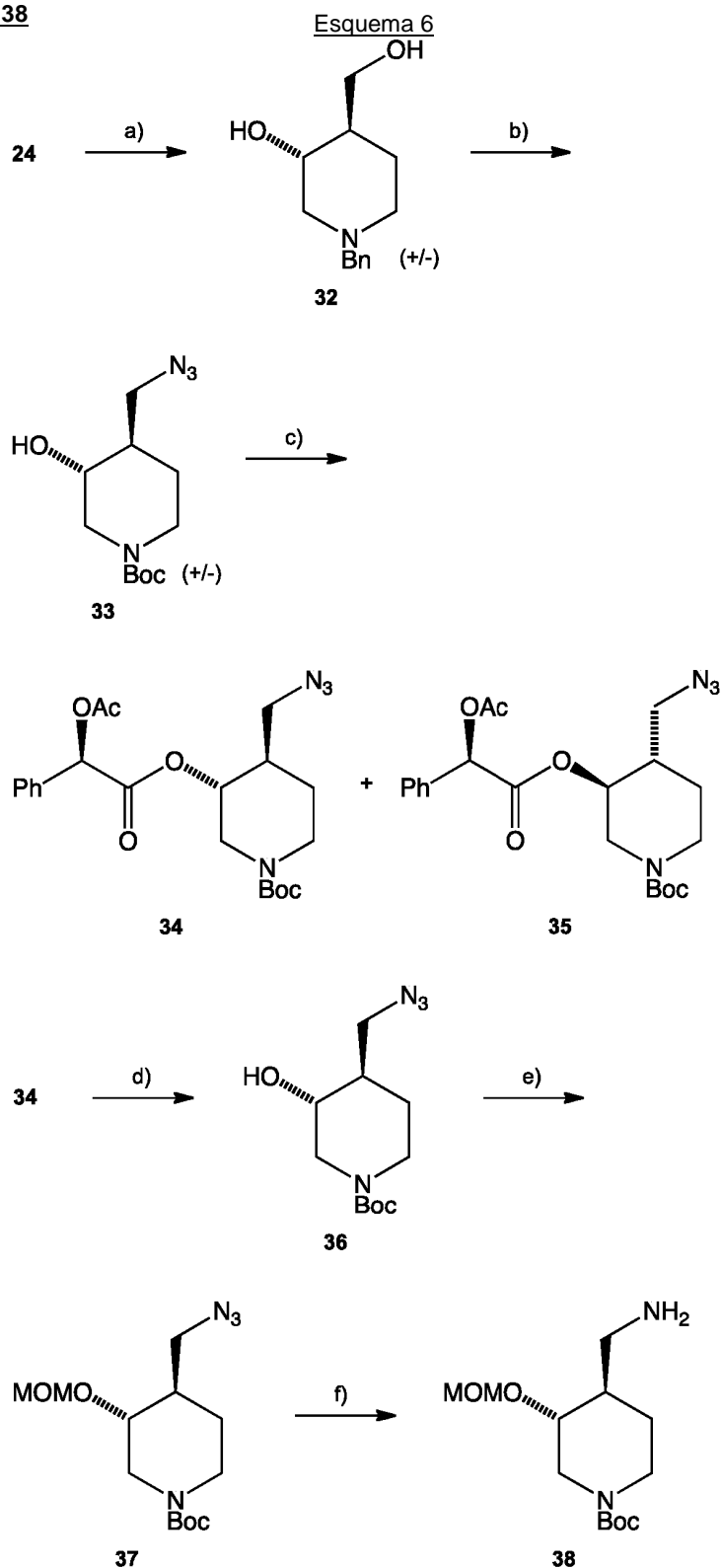


5

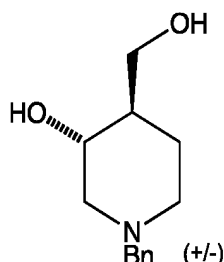
La azida **30** (80 mg, 0,26 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se agitó y se dejó reaccionar con Pd/C (10 % p., 60 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida para proporcionar la amina **31** (72 mg, 0,25 mmol, 97 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

$F_r = 0,25$ (19:1 de CH_2Cl_2 :MeOH).

3.3 - Síntesis de Piperidina **38**

- a) i) BH_3 -THF, THF, -30°C ; ii) H_2O_2 , 65°C , 53 % (2 etapas).
 b) i) Pd/C, H_2 , Boc_2O , MeOH, 50°C ; ii) *p*TsCl, piridina, DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C ;
 iii) NaN_3 , DMF, 60°C , 66 % (3 etapas).
 c) Ácido (*R*)-O-acetoxi-mandélico, EDCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 41 % (**34**), 41 % (**35**).
 d) LiOH, THF/MeOH/ H_2O (1:1:1), 98 %.
 e) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , 94 %.
 f) Pd/C, H_2 , MeOH, 83 %.

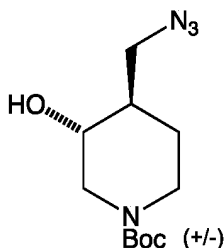
Síntesis 211-Bencil-4-(hidroximetil)piperidin-3-ol (**32**)

5

La tetrahidropiridina **24** (2,00 g, 9,85 mmol) se disolvió en THF (19 ml) y se enfrió a -30 °C. Se añadió gota a gota complejo de borano.THF (1 M en THF, 19,0 ml, 19,0 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se enfrió a -10 °C y se inactivó mediante la adición de agua (0,5 ml). Se añadieron simultáneamente gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 1,24 ml) e hidróxido sódico (3 M en agua, 1,37 ml). Se añadió hidróxido sódico (50 % en agua, 2,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, se recogió en CH₂Cl₂ y agua, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto se purificó por trituración en *i*-Pr₂O para producir **41** (1,14 g, 53 %). Véase, por ejemplo, Gijzen et al., 2008.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (m, 5H), 3,72 (m, 3H), 3,02 (dd, *J* = 10,7; 4,4 Hz, 1H), 2,85 (md, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,00 (td, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,28 (cd, *J* = 12,8, 4,2 Hz, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 138,0, 129,2, 128,2, 127,1, 73,1, 68,0, 62,7, 60,0, 52,6, 44,5, 26,1.

20

Síntesis 224-(Azidometil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**33**)

25

La piperidina **32** (2,62 g, 11,9 mmol) y Pd/C (10 % p., 263 mg) se suspendieron en MeOH (25,0 ml) y se añadió Boc₂O (3,89 g, 17,8 mmol). La atmósfera se reemplazó por hidrógeno y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en primer lugar a través de Celite y posteriormente a través de un lecho de sílice para producir el compuesto del título (2,74 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Se disolvió 3-hidroxi-4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en bruto (414 mg, 1,78 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y piridina (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones *p*TsCl (358 mg, 1,87 mmol), seguido de DMAP (1,00 mg, 0,008 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se vertió en ácido clorhídrico (0,5 M, 5 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 1:9 a 1:1 de hexano:EtOAc) para producir 3-hidroxi-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (493 mg, 72 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

35

Se disolvió 3-hidroxi-4-(tolueno-4-sulfoniloxi-metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (425 mg, 1,10 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió NaN₃ (86,0 mg, 1,32 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en salmuera. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3x3 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente 9:1 a 3:1 de hexano:EtOAc) para producir la azida **33** (253 mg, 99 %).

45

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,58 (s a, 1H), 4,02 (ddd, *J* = 12,9, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 3,89 (dddd, *J* = 13,2, 4,5, 2,7, 1,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 12,4; 3,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 12,2; 6,8 Hz, 1H), 3,19 (td, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 2,68 (ddd, *J* = 13,2, 12,3, 3,0 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,73 (dc, *J* = 13,3, 3,0 Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (cd, *J* =

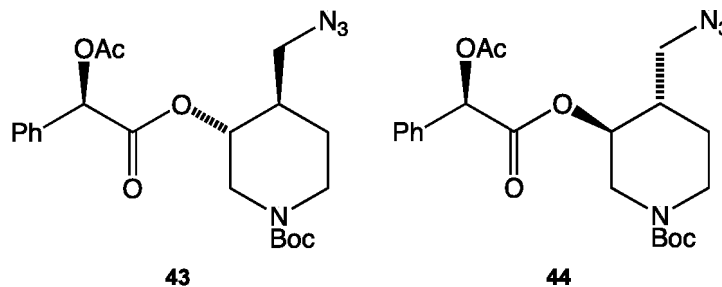
50

12,0, 4,5 Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 153,3, 78,0, 66,4, 52,5, 49,4, 42,8, 42,3, 27,5, 26,7.

Síntesis 23

5 3-((*R*)-2-Acetoxi-2-fenil-acetoxi)-4-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo (**34**)

3-((*R*)-2-Acetoxi-2-fenil-acetoxi)-4-(azidometil)piperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (**35**)



10

La azida **33** (7,13 g, 29,0 mmol), ácido (*R*)-*O*-acetoxi-mandélico (6,75 g, 34,7 mmol) y DMAP (354 mg, 2,90 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (100 ml). Se añadió EDCI (6,66 g, 34,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La mezcla diastereoisomérica se separó por HPLC preparativa para proporcionar **34** (5,02 g, 41 %) y **35** (5,00 g, 41 %) en forma de aceites incoloros.

15

34: $F_r = 0,41$ (1:1 de hexano:Et $_2$ O); $[\alpha]^{25}_D = -51,6$ (c 2,0, CH_2Cl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 3H), 5,82 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,48 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 3,22 (dd, $J = 12,4$; 7,2 Hz, 1H), 2,64 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,44 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,87- 1,77 (m, 2H), 1,41 (s, 10H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,7, 168,3, 154,4, 133,3, 129,6, 129,0, 127,6, 80,4, 74,7, 70,2, 52,6, 46,0, 42,8, 41,3, 28,4, 27,8, 20,8; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 455,1907, encontrado: 455,1896.

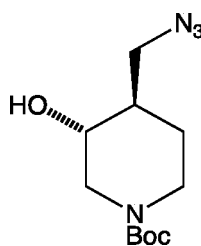
20

35: $F_r = 0,38$ (1:1 de hexano:Et $_2$ O); $[\alpha]^{25}_D = -86,1$ (c 2,0, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,39 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,01 (s a, 1H), 2,88 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 12,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,64 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,73- 1,59 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (dc, $J = 12,4$, 4,3 Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,3, 168,0, 154,4, 133,8, 129,6, 129,0, 127,7, 80,3, 74,4, 70,6, 52,1, 46,5, 42,7, 41,0, 28,4, 27,6, 20,8; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 455,1907, encontrado: 455,1905.

25

Síntesis 24

30 4-(Azidometil)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo (**36**)

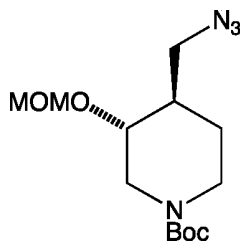


35

El éster mandélico **34** (5,00 g, 11,6 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,21 g, 28,9 mmol) se disolvieron en THF, MeOH y H_2O (1:1:1; 60 ml) y se agitaron durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El alcohol resultante **36** (2,91 g, 98 %) era analíticamente puro y pudo usarse sin purificación adicional.

40

$[\alpha]^{25}_D = +20,1$ (c 4,0, MeOH); RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4,58 (s a, 1H), 4,02 (ddd, $J = 12,9$, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 3,89 (dddd, $J = 13,2$, 4,5, 2,7, 1,8 Hz, 1H), 3,56 (dd, $J = 12,4$; 3,8 Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 12,2$; 6,8 Hz, 1H), 3,19 (td, $J = 9,7$, 4,8 Hz, 1H), 2,68 (ddd, $J = 13,2$, 12,3, 3,0 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,73 (dc, $J = 13,3$, 3,0 Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (dc, $J = 12,0$, 4,5 Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ 153,3, 78,0, 66,4, 52,5, 49,4, 42,8, 42,3, 27,5, 26,7.

Síntesis 254-(Azidometil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**37**)

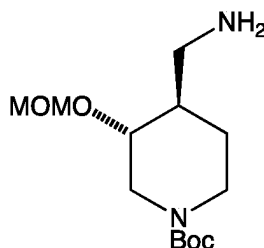
5

Se añadieron gota a gota con agitación di-iso-propiletilamina (0,224 ml, 1,29 mmol) y MOMCl (98 μ l, 1,29 mmol) a una solución del alcohol **36** (165 mg, 0,644 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0 °C. Después de 14 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con Et_2O (3x2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente 4:1 a 1:1 de hexano: Et_2O) proporcionó la azida **37** (144 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

10

15

$F_r = 0,69$ (7:3 hexano: Et_2O); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3286, 1693, 1421, 1366, 1278, 1153, 1140, 1101, 1037 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,67 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,59 (dd, $J = 12,2; 3,3 \text{ Hz}$, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,34 (td, $J = 10,0, 4,9 \text{ Hz}$, 1H), 2,70 (t a, $J = 12,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,55 (t a, $J = 9,9 \text{ Hz}$, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (dc, $J = 12,5, 4,5 \text{ Hz}$, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 96,2, 79,9, 73,9, 55,8, 53,1, 47,7, 43,5, 42,4, 28,4, 28,0; HRMS (CI) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 323,1695, encontrado: 323,1693.

20 Síntesis 264-(Aminometil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**38**)

25

Se añadió Pd/C (15 % p., 19,5 mg) a una solución desgasificada de la azida **37** (130 mg, 0,433 mmol) en MeOH (2 ml). Después de 1,5 h en una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 94:5:1 a 87,5:12,5:1 de CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) proporcionó **38** (98,7 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro.

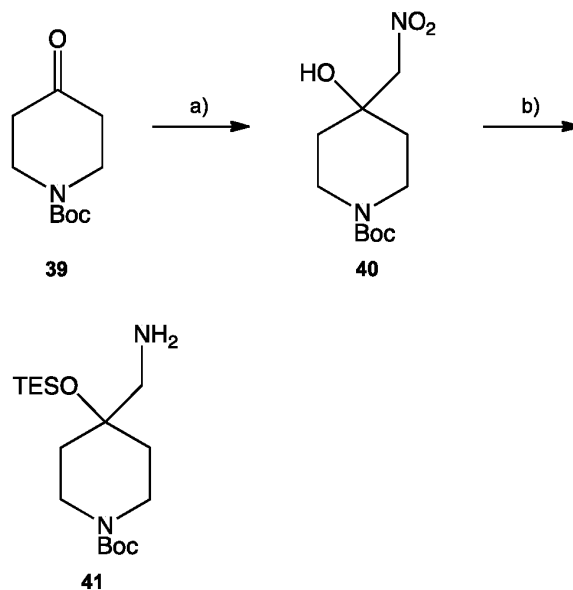
30

35

$F_r = 0,35$ (9:1 de CH_2Cl_2 :MeOH); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 1689, 1421, 1365, 1244, 1151, 1102, 1030, 917, 882 \text{ cm}^{-1}$; RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,73 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,66 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,29 - 4,26 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (td, $J = 9,8, 4,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,93 (dd, $J = 12,8; 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 2,78 (t a, $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 12,8, 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,64- 1,54 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 156,4, 97,4, 81,3, 77,2, 56,1, 49,5, 45,1, 44,5, 28,7; HRMS (CI) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 275,1971, encontrado: 275,1970.

3,4 - Síntesis de Piperidina 41

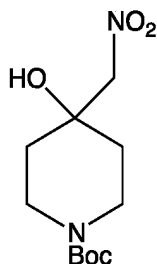
Esquema 7

a) MeNO₂, Et₃N, 93 %.b) i) Et₃SiCl (TESCl), imidazol, DMF, 65 °C; ii) Pd/C, AcOH, H₂, MeOH, 40 %.

5

Síntesis 274-Hidroxi-4-(nitrometil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40)

10

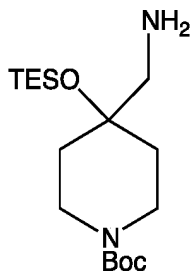


El 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **39** (10,0 g, 50,2 mmol) se añadió en porciones con agitación a una solución de nitrometano (100 ml) y Et₃N (42,8 ml, 301 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con agua, NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,1 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. Véase, por ejemplo, Bosmans et al., 2005.

15

$F_r = 0,10$ (4:1 de hexanos:EtOAc); p.f. = 141 °C; IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3383, 1660, 1545 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,42 (s, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,99 (s a, 1H), 1,68 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 154,6, 84,7, 79,9, 69,1, 40,0, 34,2, 28,4; HRMS (IEN) calc. para C₁₁H₂₀N₂O₅ (M+H⁺): 260,1367, encontrado: 260,1450.

20

Síntesis 2825 4-(Aminometil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato *tert*-butilo (41)

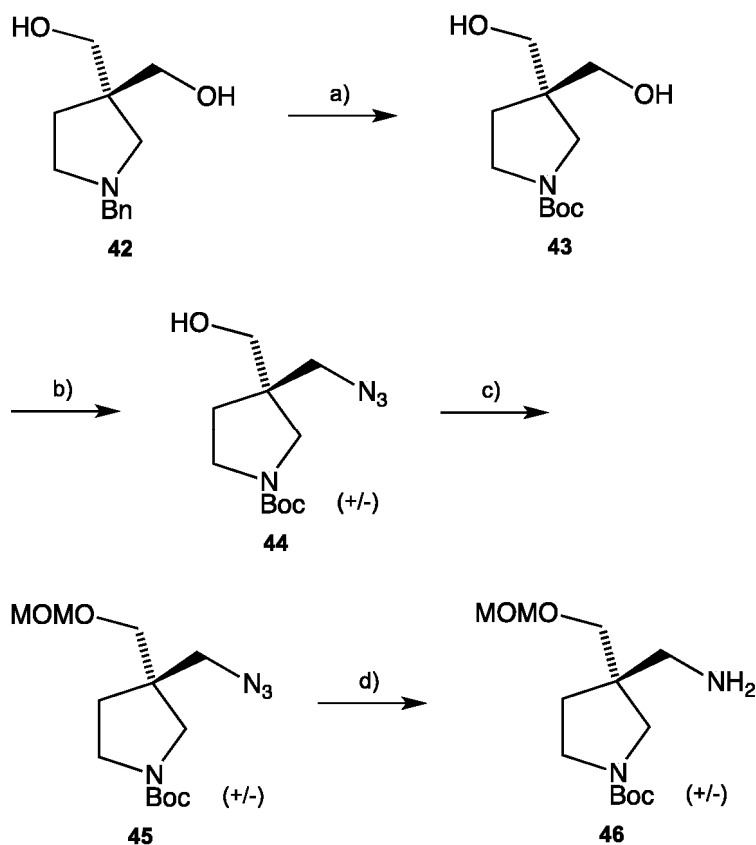
Una solución agitada de la piperidina **40** (200 mg, 0,77 mmol) e imidazol (260 mg, 3,82 mmol) en TESI (1 ml) y DMF (0,5 ml) se calentó a 70 °C. Después de 20 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua (100 ml). Tras la extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar un residuo oleoso de color amarillo que contenía el intermedio de éter TES. Este material se usó en la siguiente etapa de la secuencia de reacción sin purificación adicional.

Una solución agitada del intermedio de éter TES, en MeOH seco (5 ml), se trató con Pd/C (10 % p., 200 mg) y se puso en una atmósfera de hidrógeno a 2,2 MPa (22 bares). Después de 48 h, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El sometimiento de este material a cromatografía ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 9:1 de CH₂Cl₂:MeOH) proporcionó la amina **41** (182 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro.

$F_r = 0,5$ (EtOAc); IR (puro): $\nu_{max} = 3396, 2953, 2913, 2875, 1692, 1421, 1365, 1243, 1155, 1060 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,61 - 3,57 (m, 2H), 3,28 (ddd, $J = 13,2, 8,8, 4,3 \text{ Hz}$, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,17 (s, 2H), 0,94 (t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 9H), 0,59 (c, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 154,8, 79,3, 74,1, 51,5, 40,1, 35,0, 28,4, 7,2, 6,9; HRMS (IEN) calc. para C₁₇H₃₇N₂O₃Si (M+H⁺): 345,2573, encontrado: 345,2563.

3.5 - Síntesis de Pirrolidina **46**

Esquema 8

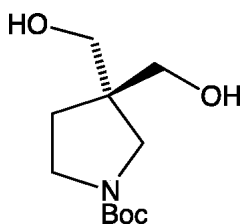


a) Pd/C, H₂, Boc₂O, MeOH, 50 °C, 99 %.

b) i) *p*TsCl, piridina, DMAP, CH₂Cl₂; ii) NaN₃, DMF, 60 °C, 53 % (2 etapas).

c) MOMCl, iso-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, de 0 °C a temperatura ambiente, 70 %.

d) Pd/C, H₂, MeOH, 95 %.

Síntesis 293,3-Bis(hidroxiometil)-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**43**)

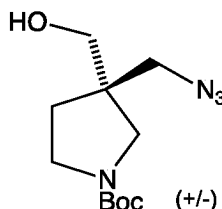
5

La pirrolidina **42** (véase, por ejemplo, Xu et al., 2011) (2,62 g, 11,9 mmol) y Pd/C (10 % p., 263 mg) se suspendieron en MeOH (25,0 ml.) y se añadió Boc₂O (3,89 g, 17,8 mmol). La atmósfera se reemplazó por hidrógeno y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró en primer lugar a través de Celite y posteriormente a través de un pequeño lecho de sílice para producir el carbamato **43** (2,74 g, 99 %).

10

$F_r = 0,43$ (10:1:0,1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ acuoso saturado); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3394, 1666, 1610, 1574, 1477, 1415, 1366, 1254, 1149, 1107, 1039, 914, 879, 771, 731, 700, 646 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (s a, 1H), 3,91 (s a, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 1,70 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2H), 1,41 (s, 9H).

15

Síntesis 303-(Azidometil)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**44**)

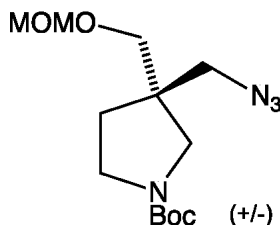
20

El diol **43** (750 mg, 3,2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ y piridina (3,6 ml, 1:1). La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con *p*TsCl (0,648 mg, 3,4 mmol) y DMAP (2 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en DMF (15 ml), se trató con NaN₃ (1,85 mg, 22,4 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió de nuevo a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La azida del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (434 mg, 53 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 9:1 a 7:3 de hexano:EtOAc).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (d, $J = 3,7 \text{ Hz}$, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,22 (td, $J = 18,1, 10,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); EM (CI): m/z 279,2 (M+Na⁺).

30

Síntesis 313-(Azidometil)-3-((metoxi-metoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**45**)

35

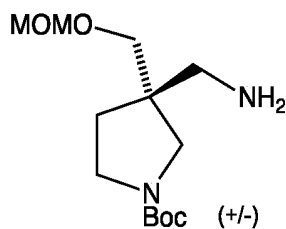
La azida **44** (650 mg, 2,54 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (8 ml) y se trató con iso-Pr₂NEt (1,8 ml, 10,33 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, se dejó reaccionar con MOMCl (0,6 ml, 7,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La azida del título se obtuvo (535 mg, 70 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 9:1 a 4:1 de hexano:EtOAc).

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62 (s, 2H), 3,43 (m, 6H), 3,36 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,45 (m, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,5, 96,6, 79,5, 69,2, 55,4, 54,7, 51,8, 44,4, 30,9, 30,3, 28,5.

45

Síntesis 32

3-(Aminometil)-3-((metoxi-metoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**46**)

5

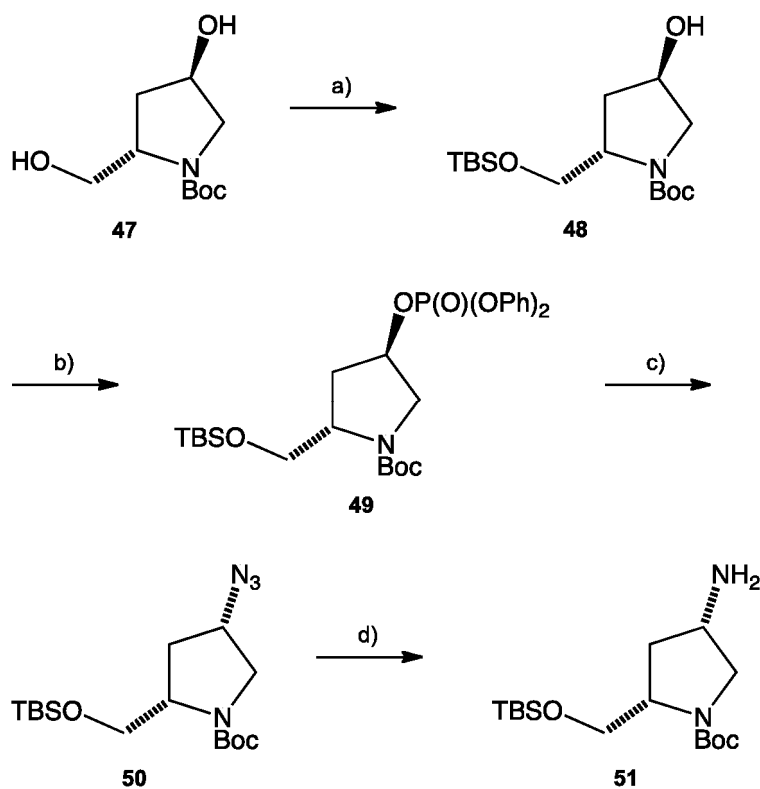
La azida **45** (460 mg, 15,3 mmol) en MeOH (8 ml) se dejó reaccionar con Pd/C (10 % p., 50 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana. La amina del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (400 mg, 95 %), que se usó sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,5, 96,6, 79,5, 70,1, 55,4, 54,7, 51,8, 44,4, 30,9, 30,3, 28,5; EM (IEN): m/z 275,2 (M+H⁺).

3.6 - Síntesis de Pirrolidina **51**

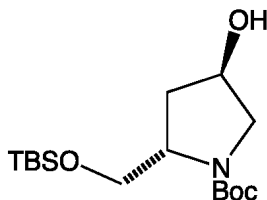
15

Esquema 9



20

- a) t-BuMe₂SiCl (TBSCl), imidazol, CH₂Cl₂, 63 %.
 b) (PhO)₂P(O)N₃ (DPPA), DBU, THF, de 0 °C a temperatura ambiente, 91 %.
 c) NaN₃, DMF, 80 °C, 46 %.
 d) Pd/C, H₂, MeOH, 81 %.

Síntesis 332-((*tert*-Butildimetil-sililoxi)metil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (**48**)

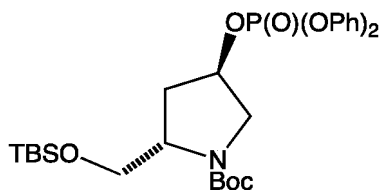
5

Se añadieron imidazol (0,313 g, 4,6 mmol) y TBSCl (0,415 g, 2,76 mmol) a una solución del alcohol **47** (0,50 g, 2,30 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml), se extrajo con Et₂O (5 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 2:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) dio **48** (0,480 g, 63 %) en forma de un aceite transparente. Véase, por ejemplo, Vince et al., 1991.

10

$F_r = 0,33$ (1:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]^{23}_D = -54,44$ (c 1,15, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{max} = 3427, 1696, 1670, 1399, 1252, 1165, 1109$ cm⁻¹; HRMS (IEN) calc. para C₁₆H₃₄NO₄Si (M+H⁺): 332,2257, encontrado: 332,2246.

15

Síntesis 342-((*tert*-Butildimetil-sililoxi)metil)-4-(difenoxifosforiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*tert*-butilo (**49**)

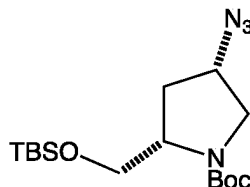
20

Se añadieron gota a gota con agitación DPPA (0,327 ml, 1,52 mmol) y DBU (0,228 ml, 1,52 mmol) a una solución del alcohol **48** (0,420 g, 1,27 mmol) en THF (2,5 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (5 ml), se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con Et₂O (5 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de hexano:EtOAc) dio el fosfato **49** (655 mg, 91 %) en forma de un aceite transparente.

25

$F_r = 0,64$ (1:1 de hexano:EtOAc); IR (puro): $\nu_{max} = 1695, 1488, 1397, 1187, 1162$ cm⁻¹; HRMS (IEN) calc. para C₂₈H₄₃NO₇SiP (M+H⁺): 564,2546, encontrado: 564,2563.

30

Síntesis 354-Azido-2-((*tert*-butil-dimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*S*)-*tert*-butilo (**50**)

35

Una suspensión del fosfato **49** (0,655 g, 1,16 mmol) y NaN₃ (0,9 g, 11,6 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (10 ml), se vertió agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (6 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (8:1 de hexano:EtOAc) dio la azida **50** (188 mg, 46 %) en forma de un aceite transparente. Véase, por ejemplo, Moriarty et al., 2001.

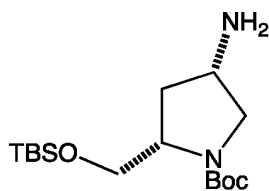
40

$F_r = 0,65$ (4:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]^{31}_D = -13,14$ (c 1,11, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{max} = 2100, 1695, 1389, 1254, 1165$ cm⁻¹; RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 153,0, 78,5, 62,7, 57,9, 57,0, 51,1, 31,7, 27,7, 25,3, 17,4, -5,8, -5,9; HRMS (IEN) calc. para C₁₆H₃₂N₄O₃Si (M+H⁺): 357,2322, encontrado: 357,2318.

45

Síntesis 36

4-Amino-2-((*tert*-butil-dimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*S*)-*tert*-butilo (**51**)



5

Una solución de la azida **50** (0,17 g, 0,477 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió con agitación a una suspensión de Pd/C (10 % p., 25 mg) en MeOH (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno. El matraz se purgó con N₂, después el Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (9:1 de CHCl₃:MeOH) para dar la amina **51** (128 mg, 81 %) en forma de un aceite transparente. Véase, por ejemplo, Moriarty et al., 2001.

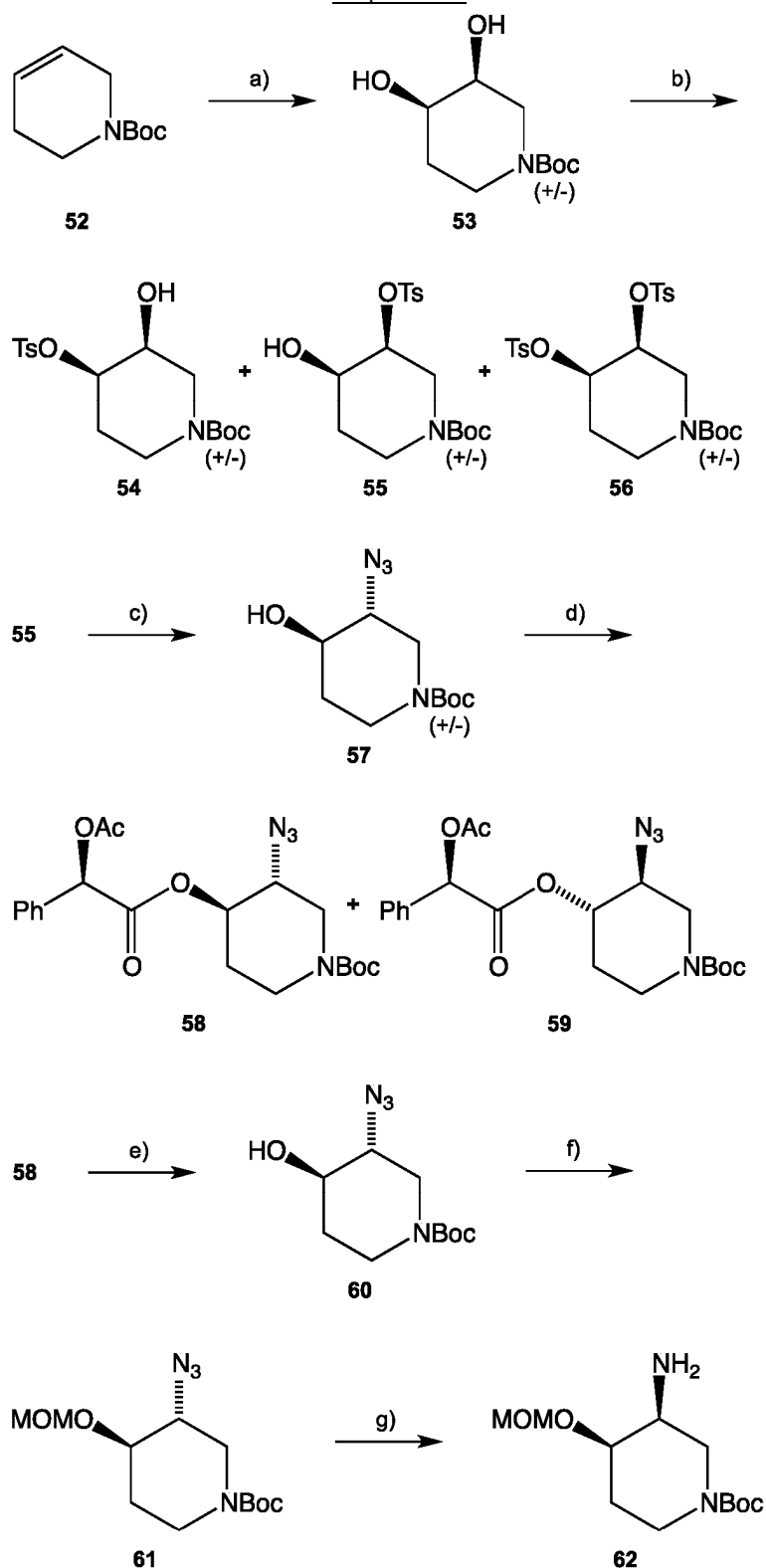
10

$F_r = 0,27$ (9:1 de CHCl₃:MeOH); $[\alpha]^{23}_D = -27,1$ (c 0,92, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{m\acute{a}x} = 3211, 1694, 1474, 1364, 1385, 1252 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 3,75 - 3,67 (m, 3H), 3,43-3,52 (m, 2H), 2,99 (dd, $J = 10,9, 7,1 \text{ Hz}$, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 1,76- 1,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 153,0, 78,3, 63,3, 57,1, 51,9, 48,0, 34,3, 27,8, 17,5, -5,8; HRMS (IEN) calc. para C₁₆H₃₄N₂O₃Si (M+H⁺): 331,2417, encontrado: 331,2413.

15

3.7 - Síntesis de Piperidina 62

Esquema 10



a) $\text{KOsO}_2(\text{OH})_2$, THF/ H_2O (4:1), 87 %.

b) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 15 % (54), 15 % (55), 25 % (56).

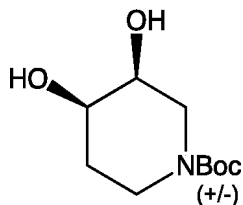
c) NaN_3 , DMF, 60 °C, 88 %.

d) EDCI, DMAP, ácido (*R*)-O-acetoxi-mandélico, CH_2Cl_2 , 20 % (58), 23 % (59).

e) LiOH, THF/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1), 99 %.

f) MOMCl, iso- Pr_2NEt , CH_2Cl_2 , 88 %.

g) Pd/C, H_2 , MeOH, 99 %.

Síntesis 373,4-Dihidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**53**)

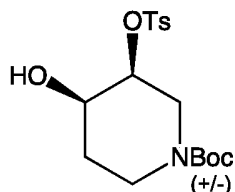
5

El carbamato **52** (5,0 g, 27,3 mmol) se añadió a una solución de osmiato potásico (0,100 g, 0,271 mmol) y NMO (6,4 g, 54,6 mmol) en THF y H₂O (4:1; 50 ml). La mezcla se agitó durante 16 h y se añadió una solución de metabisulfito sódico (30 ml) para inactivar el exceso de oxidante. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio el diol **53** (5,23 g, 88 %) en forma de un aceite transparente. Véase, por ejemplo, Ashton et al., 2004.

10

$F_r = 0,23$ (EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3355, 3253, 1665, 1423 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ 4,24 (d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H), 4,14 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 3,69 (cd, $J = 7,0, 3,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,46 (cd, $J = 7,0, 3,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 4H), 1,62 - 1,68 (m, 1H), 1,44 - 1,49 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ 154,0, 78,0, 67,2, 59,2, 45,5, 29,3, 27,7, 20,2; HRMS (IEN) calc. para C₁₀H₁₉NO₄ (M+H⁺): 218,1392, encontrado: 218,1394.

15

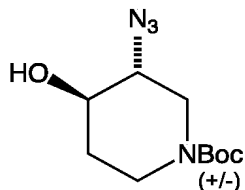
Síntesis 3820 4-Hidroxi-3-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**55**)

Se añadió con agitación *p*TsCl (4,46 g, 23,5 mmol) a una solución del diol **53** (5,10 g, 23,5 mmol), Et₃N (6,52 ml, 47,0 mmol) y DMAP (100 mg, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ (230 ml). Después de 7 días, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 de hexano:EtOAc) dio el mono-4-toluenosulfonato **55** (1,30 g, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

$F_r = 0,51$ (EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3416, 1660, 1437, 1352 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ 7,80 (d, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J = 10,0 \text{ Hz}$, 2H), 4,43 (dt, $J = 6,2, 2,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,72 - 3,76 (m, 2H), 3,49 - 3,53 (m, 1H), 3,30 (dd, $J = 13,6; 3,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,08 (ddd, $J = 12,9, 7,6, 4,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 1,37 (s, 9H); RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ 153,6, 143,9, 133,7, 129,3, 127,0, 78,6, 78,2, 65,6, 43,8, 29,2, 27,7, 20,5; HRMS (IEN) calc. para C₁₇H₂₅NO₆S (M+Na⁺): 394,1300, encontrado: 394,1295.

30

Síntesis 393-Azido-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**57**)

40

Se añadió NaN₃ (1,11 g, 17,1 mmol) con agitación a una solución del 4-toluenosulfonato **55** (1,26 g, 3,41 mmol) en DMF (10 ml). Después de 3 días, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio la azida **57** (730 g, 88 %) en forma de un aceite transparente.

45

$F_r = 0,29$ (1:1 de hexano:EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3427, 2103, 1666, 1420, 1366 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

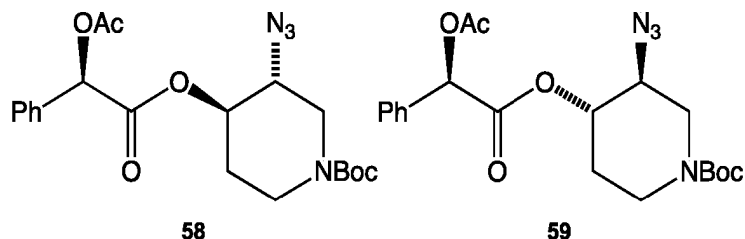
4,00 (dtd, $J=13,7, 4,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,83 - 2,87 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,46 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 1,98 (dc, $J=13,4, 3,8$ Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

Síntesis 40

5

4-((*R*)-2-Acetoxy-2-fenilacetoxi)-3-azidopiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**58**)

4-((*R*)-2-Acetoxy-2-fenilacetoxi)-3-azidopiperidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butilo (**59**)



10

Se añadieron ácido (*R*)-*O*-acetoxi-mandélico (0,795 g, 3,84 mmol), DMAP (31 mg, 0,256 mmol) y EDCI (0,733 g, 3,84 mmol) a una solución de la azida **57** (0,620 g, 2,56 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con Et_2O (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La mezcla diastereoisomérica se separó mediante HPLC preparativa para proporcionar el éster **58** (218 mg, 20 %) y el éster **59** (250 mg, 23 %) en forma de aceites transparentes.

15

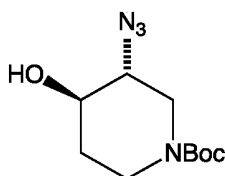
58: $F_r = 0,38$ (4:1 de hexano:EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 2105, 1742, 1692, 1420, 1366$ cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,82 (td, $J = 7,9, 4,0$ Hz, 1H), 3,90 - 3,65 (m, 2H), 3,35 - 3,00 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,32-1,21 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 170,4, 168,1, 154,0, 133,9, 129,7, 129,2, 128,1, 79,8, 74,5, 73,7, 72,8, 44,6, 28,3, 27,4, 20,7.

20

Síntesis 41

25

3-Azido-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**60**)



30

Se añadió LiOH (55 mg, 1,3 mmol) a una solución del éster **58** en THF, H_2O y MeOH (1:1:1; 3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 de hexano:EtOAc) dio el alcohol **60** en forma de un aceite transparente (124 mg, 99 %).

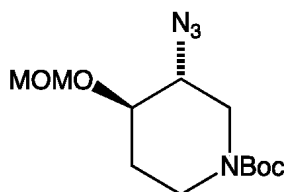
35

$F_r = 0,29$ (1:1 de hexano:EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3427, 2103, 1666, 1420, 1366$ cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (dtd, $J=13,7, 4,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 1H), 2,83 - 2,87 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,46 (t, $J=6,2$ Hz, 1H), 1,98 (dc, $J=13,4, 3,8$ Hz, 1H), 1,50 (s, 9H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,4, 80,5, 72,0, 63,3, 45,3, 41,2, 32,0, 28,3.

Síntesis 42

40

3-Azido-4-(metoxi-metoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**61**)



45

Se añadieron con agitación iso- Pr_2NEt (0,26 ml, 1,5 mmol) y MOMCl (0,075 ml, 1,0 mmol) a una solución del alcohol **60** (132 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Después de 18 h, se añadieron más iso- Pr_2NEt (0,26 ml, 1,5 mmol) y MOMCl (0,075 ml, 1,0 mmol). Después de 24 h, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml), la capa orgánica se

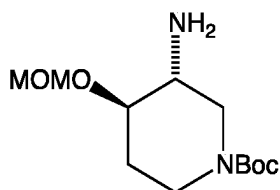
separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de hexano:EtOAc) dio **61** (126 mg, 88 %) en forma de un aceite transparente.

$F_r = 0,47$ (2:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = -9,7$ (c 1,0, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{max} = 2104, 1693, 1418, 1238, 1151 \text{ cm}^{-1}$;

- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,84 (dtd, $J = 13,7, 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 3,54 (ddd, $J = 11,6, 6,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 4H), 2,93 (s a, 2H), 2,02 (dtd, $J = 13,4, 4,7, 3,2$ Hz, 1H), 1,47 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 154,4, 95,5, 80,2, 61,0, 55,6, 45,4, 40,5, 30,1, 29,3, 28,4; HRMS (Cl) calc. para C₁₂H₂₂N₄O₄ (M+H⁺): 287,1719, encontrado: 287,1725.

10 Síntesis 43

3-Amino-4-(metoxi-metoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo (**62**)



15

Una solución de la azida **61** (126 mg, 0,44 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió a una suspensión de Pd/C (15 % p., 50 mg) en metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h, después se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 de CH₂Cl₂:MeOH) dio la amina **62** (112 mg, 99 %) en forma de un aceite transparente.

- 20 $F_r = 0,25$ (CH₂Cl₂:MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +10,0$ (c 1,0, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{max} = 3376, 1689, 1421, 1241, 1165 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 2,72 - 2,90 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,01 (ddd, $J = 9,5, 9,5, 5,0$ Hz, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,44 - 1,48 (m, 10H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,7, 95,7, 80,5, 79,8, 55,5, 52,4, 48,7, 42,1, 29,9, 28,4; HRMS (IEN) calc. para C₁₁H₂₄N₂O₄ (M+H⁺): 261,1812, encontrado: 261,1809.

25

4 - Síntesis de los Compuestos Diana

4.1.1 - Procedimiento General C Acoplamiento de Buchwald-Hartwig

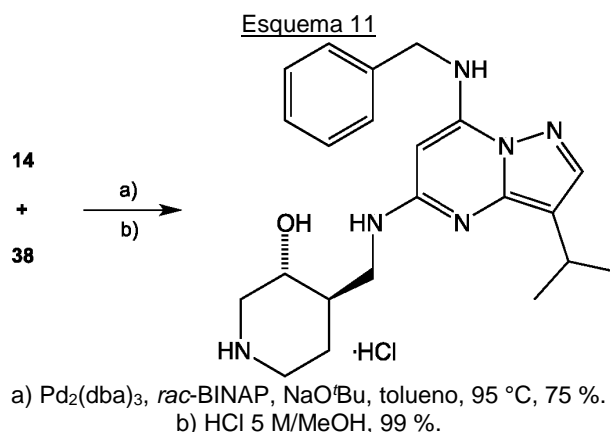
- 30 El cloruro de heteroarilo (0,50 mmol), Pd₂dba₃ (23,0 mg, 5 %mol), *rac*-BINAP (47,0 mg, 15 %mol) y NaO^tBu (72,0 mg, 0,75 mmol), se suspendieron en tolueno (1,8 ml). Después de 5 min de agitación, se añadió la pirrolidina o piperidina (0,60 mmol) y la mezcla se calentó durante 16 h a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (10 ml) y se vertió en salmuera (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:EtOAc) dio el producto correspondiente. Véase, por ejemplo, Hong et al., 1997.

35

4.1.2 - Procedimiento General D - Desprotección Final

- 40 El carbamato (0,15 mmol) se disolvió en MeOH y HCl (generado por tratamiento de MeOH (5 ml) con cloruro de acetilo (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 45 min) (5 M, 8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 de CH₂Cl₂:MeOH) para dar el producto correspondiente.

4.2 - Síntesis de PPDA-001

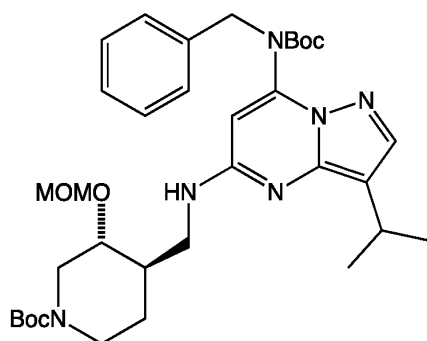


5

Síntesis 44

4-(((7-(Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)amino)metil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**63**)

10



15 Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **14** (1,28 g, 3,21 mmol), Pd_2dba_3 (147 mg, 0,160 mmol), *rac*-BINAP (300 mg, 0,480 mmol), *tert*-butóxido sódico (370 mg, 3,85 mmol) y la amina **38** (870 mg, 3,21 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (2 ml). El carbamato **63** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,48 g, 75 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (1:5 de hexano:EtOAc).

15

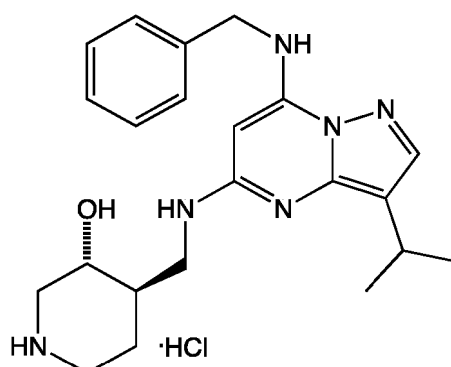
20 RMN ^1H δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 363 K) δ 7,65 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,69 (t a, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,65 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,73 (dt, $J = 13,1,4,2$ Hz, 1H), 3,63 (dt, $J = 13,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,04 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 12,9; 8,8$ Hz, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,24 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 363 K) δ 154,7, 153,4, 152,4, 145,4, 141,7, 140,0, 136,8, 127,5, 126,9, 126,5, 111,1, 96,7, 95,0, 80,5, 78,1, 74,0, 54,3, 50,7, 46,4, 41,8, 41,4, 40,4, 27,5, 27,1, 26,5, 22,8, 22,2.

20

Síntesis 45

25

Clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-(((7-(bencilamino)-3-isopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5- il)amino)metil)piperidin-3-ol (PPDA-001)

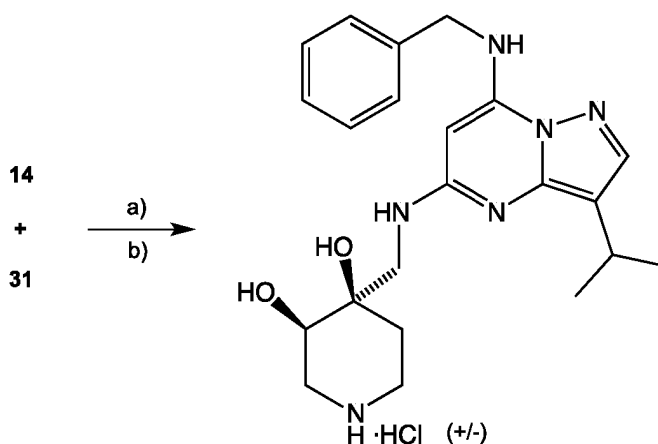


Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **63** (1,48 g, 2,41 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-001 en forma de un sólido de color blanco (1,04 g, 99 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 6:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (s a, 2H), 3,73 (dt, *J* = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 14,1, 3,9 Hz, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,46 (dd, *J* = 2,2, 4,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,12 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,96 (td, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 11,4, 11,1 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 148,3, 142,2, 136,5, 128,6, 127,5, 127,0, 111,2, 65,3, 47,9, 45,3, 43,6, 43,0, 41,2, 24,5, 22,6, 22,2, 22,1.

10 4.3 - Síntesis de PPDA-002

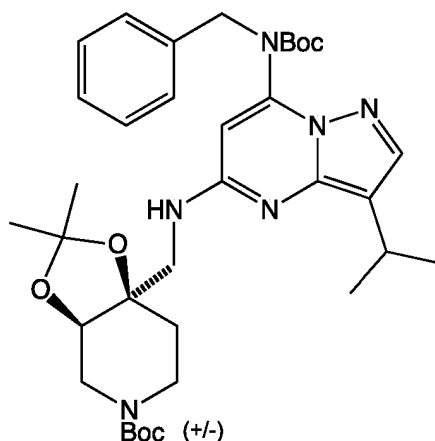
Esquema 12



15 a) Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, NaO^tBu, tolueno, 95 °C, 41 %.
b) HCl 5 M/MeOH, 98 %.

20 Síntesis 46

7a-((7-(Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iso-propil-pirazo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridin-5(6*H*)-carboxilato de (3*aR*,7*aR*)-*tert*-butilo (**64**)



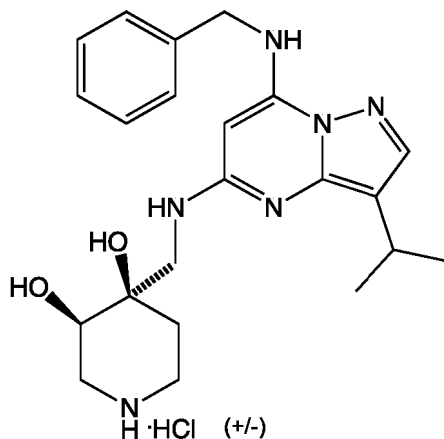
25 Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **14** (89 mg, 0,22 mmol), Pd₂dba₃ (10 mg, 0,01 mmol), *rac*-BINAP (19 mg, 0,03 mmol), *tert*-butóxido sódico (53 mg, 0,55 mmol) y la amina **31** (70 mg, 0,24 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (2 ml). El carbamato **64** se obtuvo en forma de un aceite incoloro (75 mg, 41 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente 7:3 de hexano:Et₂O). El compuesto del título (no analíticamente puro) se usó directamente para la siguiente etapa.

30

Síntesis 47

Clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-((7-(bencilamino)-3-iso-propil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)piperidin-3,4-diol (PPDA-002)

5



Seguendo el procedimiento general **D**, el carbamato **64** (50 mg, 0,077 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-002 en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 98 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

10

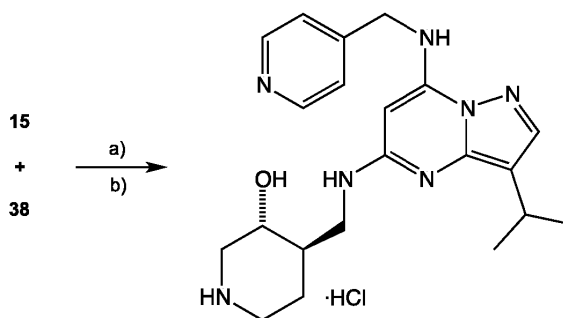
$F_r = 0,20$ (CH₂Cl₂:MeOH 4:1); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,43 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,66 (td, $J = 10,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 3H), 3,07 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,93 (td, $J = 12,6, 2,9$ Hz, 1H), 2,77 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156,6, 146,8, 145,3, 140,8, 136,9, 129,0, 128,0, 127,3, 112,9, 73,1, 71,5, 55,4, 53,5, 50,3, 46,1, 29,8, 23,9, 23,4.

15

4.4 - Síntesis de PPDA-003

Esquema 13

20



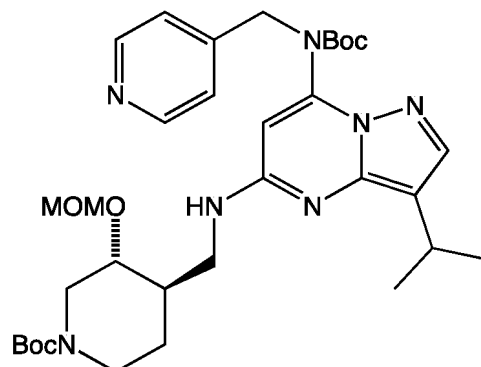
a) Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, NaO^tBu, tolueno, 95 °C, 66 %.
b) HCl 5 M/MeOH, 46 %.

5

Síntesis 48

4-((7-(*tert*-Butoxicarbonil (piridin-4-ilmetil)amino)-3-iso-propil pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**65**)

5



Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **15** (91 mg, 0,22 mmol), Pd₂dba₃ (15 mg, 0,016 mmol), *rac*-BINAP (20 mg, 0,033 mmol), *tert*-butóxido sódico (32 mg, 0,33 mmol) y la amina **38** (75 mg, 0,273 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (1 ml). El carbamato **65** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (94 mg, 66 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc).

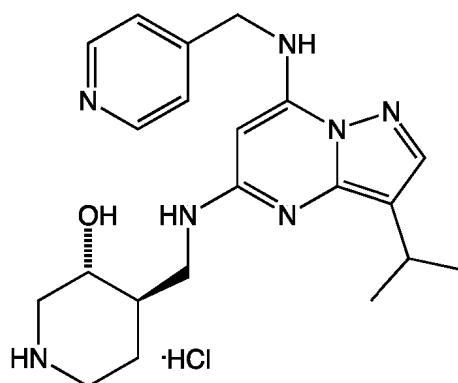
10

$F_r = 0,30$ (EtOAc); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 1692, 1643, 1523, 1154 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 6,0 \text{ Hz}$, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,39 (t, $J = 5,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,73 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,62 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,30 (s a, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 3,10 (sept, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H), 2,65 (t, $J = 12,8 \text{ Hz}$, 1H), 2,54 (s, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,8, 154,5, 153,4, 149,8, 149,4, 147,0, 146,3, 142,5, 141,7, 128,5, 122,4, 113,4, 97,0, 96,1, 82,7, 79,8, 76,0, 60,4, 55,9, 50,7, 43,3, 42,3, 28,3, 28,0, 23,8, 23,1.

15

20 Síntesis 49

Clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-((3-iso-propil-7-(piridin-4-ilmetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)piperidin-3-ol (PPDA-003)



25

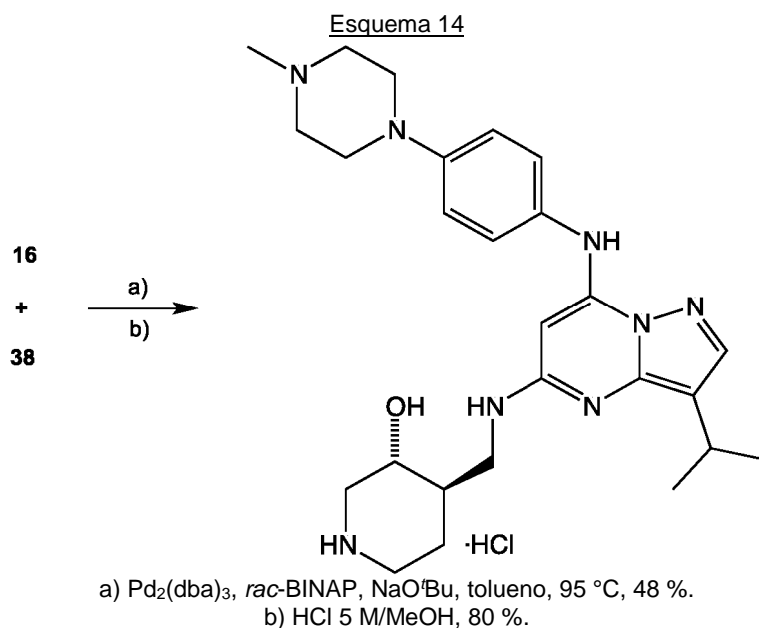
Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **65** (75 mg, 0,117 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-004 en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 46 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 9:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

30

$F_r = 0,20$ (5:1 de CHCl₃:MeOH); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3278, 1717, 1643, 1584, 1156 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 8,12 (d, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,68 (td, $J = 10,1, 4,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,58 (d, $J = 11,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,96 (t, $J = 10,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,76 (t, $J = 11,3 \text{ Hz}$, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,08 (d, $J = 14,5 \text{ Hz}$, 1H), 1,85 (s a, 1H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD, 353 K) δ 160,3, 155,2, 151,1, 144,1, 142,9, 135,0, 126,6, 112,7, 66,7, 45,9, 45,3, 44,3, 42,4, 40,5, 25,9, 24,0, 23,5.

35

4.5 - Síntesis de PPDA-007

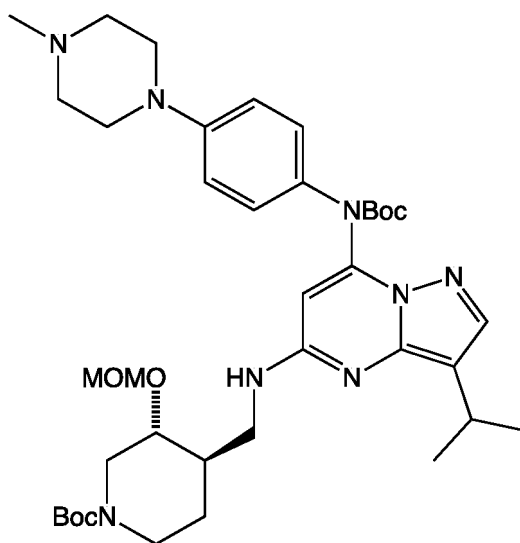


5

Síntesis 50

4-((7-(*tert*-Butoxicarbonil (4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3- iso-propilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)metil)-3-(metoximetoxi) piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (66)

10



15

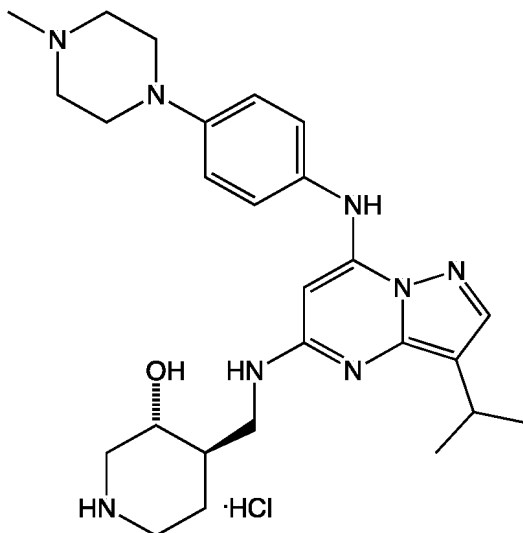
Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **16** (100 mg, 0,20 mmol), Pd₂dba₃ (13 mg, 0,014 mmol), *rac*-BINAP (17 mg, 0,028 mmol), *tert*-butóxido sódico (29 mg, 0,30 mmol) y la amina **38** (55 mg, 0,20 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (2 ml). El carbamato **66** se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 48 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (20:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

F_r = 0,46 (20:1 CH₂Cl₂/MeOH); [α]_D²³ +20,3 (c 1,0, CHCl₃); IR (puro): ν_{máx} = 3370, 1698, 1643, 1515, 1157 cm⁻¹; HRMS (IEN) calc. para C₃₈H₅₈N₈O₆ [M + H]⁺, 723,4558, encontrado 723,4548.

Síntesis 51

Clorhidrato de (3*R*,4*R*)-4-((3-iso-propil-7-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)metil)piperidin-3-ol (PPDA-007)

5



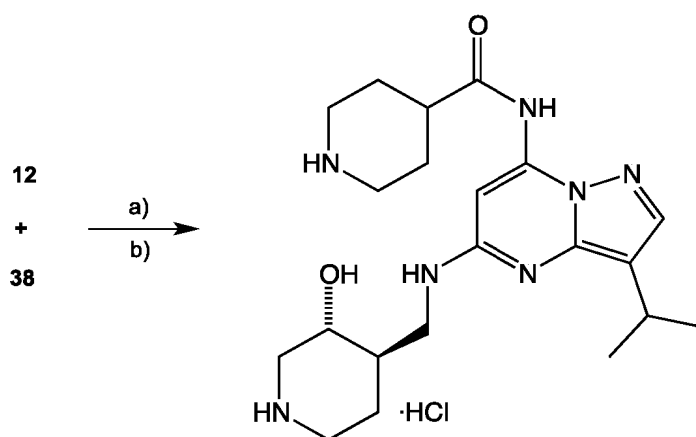
Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **66** (40 mg, 0,055 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-008 en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 80 %) después de HPLC (gradiente de 95:5 a 40:60 de agua:acetonitrilo).

10

IR (puro): ν_{max} = 3246, 2474, 1659, 1575 cm^{-1} ; RMN ^{13}C (CD $_3$ OD, 125 MHz) δ 150,4, 148,8, 143,9, 137,9, 135,1, 130,0, 128,9, 127,9, 118,9, 115,7, 103,9, 66,7, 57,0, 54,6, 46,6, 44,9, 44,4, 43,6, 42,6, 40,4, 34,6, 27,4, 26,1, 25,7, 23,8, 23,6.

15 4.6 - Síntesis de PPDA-009

Esquema 15



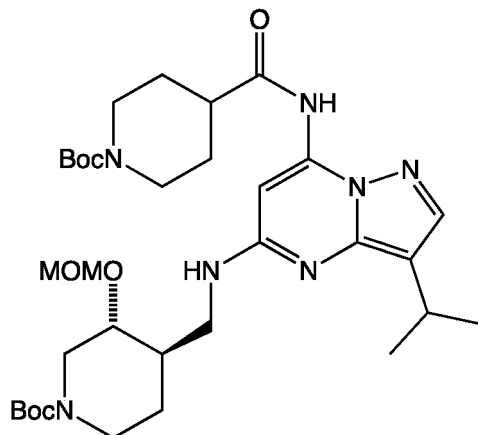
20

a) Pd $_2$ (dba) $_3$, *rac*-BINAP, NaO t Bu, tolueno, 95 °C, 61 %.
b) HCl 5 M/MeOH, 90 %.

Síntesis 52

4-(((7-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-carboxamido)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)amino)metil)-3-(metoximetoxi) piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**67**)

5

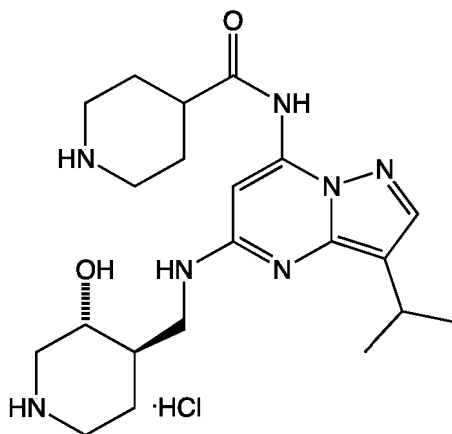


10 Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **12** (230 mg, 0,546 mmol), Se dejaron reaccionar Pd₂dba₃ (50 mg, 0,054 mmol), *rac*-BINAP (50 mg, 0,10 mmol), *tert*-butóxido sódico (61 mg, 0,82 mmol) y la amina **38** (171 mg, 0,624 mmol) en tolueno (2 ml). El carbamato **67** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (220 mg, 61 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (7:3 de hexano:EtOAc).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,14 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 5,25 (s a, 1 H), 4,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,23 (s a, 3 H), 4,04 (s a, 1 H), 3,75 - 3,64 (m, 1 H), 3,64 - 3,51 (m, 1 H), 3,49 - 3,33 (m, 4 H), 3,13 (quint., *J* = 6,8 Hz, 1 H), 2,92 - 2,78 (m, 2 H), 2,78 - 2,51 (m, 3 H), 1,98 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 1,87 - 1,69 (m, 4 H), 1,52 - 1,46 (m, 18 H), 1,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H).

Síntesis 53

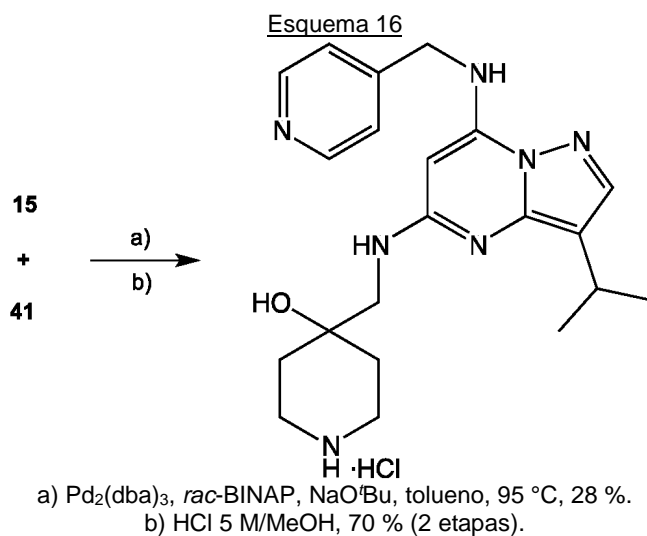
20 Clorhidrato de *N*-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxipiperidin-4-il)metil)amino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piperidin-4-carboxamida (PPDA-009)



25 Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **67** (100 mg, 0,15 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-010 en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 90 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 10:0 a 85:15 de CH₂Cl₂:MeOH).

IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3284, 1730, 1639, 1584 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ 7,98 (s a, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 3,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 3,57 - 3,35 (m, 4 H), 3,26 - 2,97 (m, 5 H), 2,86 (t, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 2,26 - 2,16 (m, 3 H), 2,13 (s a, 1 H), 2,07 - 1,91 (m, 3 H), 1,73 (s a, 1 H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H).

4.7 - Síntesis de PPDA-010

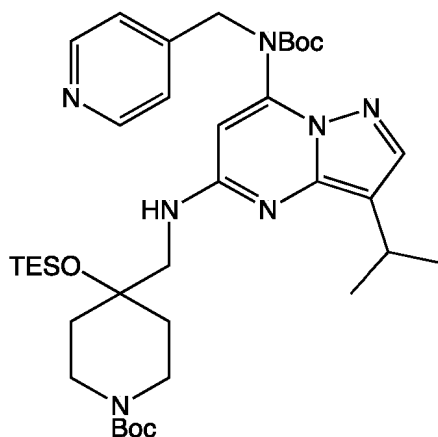


5

Síntesis 54

4-(((7-((*tert*-Butoxicarbonil) (piridin-4-ilmetil)amino)-3-iso- propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)amino)metil)-4-
 ((trietsilil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**68**)

10



15

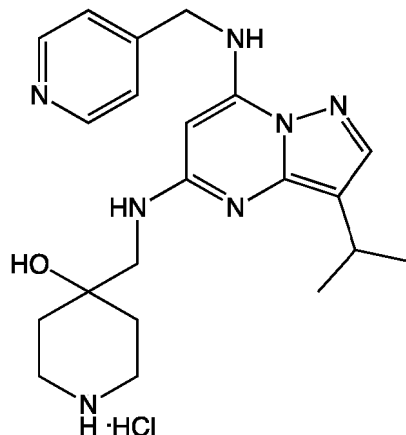
Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **15** (1,182 g, 2,94 mmol), Se dejaron reaccionar Pd_2dba_3 (119 mg, 0,13 mmol), *rac*-BINAP (249 mg, 0,40 mmol), *tert*-butóxido sódico (385 mg, 4,01 mmol) y **40** (920 mg, 2,67 mmol) en tolueno (2 ml). El carbamato **68** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (531 mg, 28 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (1:5 de hexano:EtOAc).

$F_r = 0,5$ (EtOAc); HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 710,4425, encontrado: 710,4456.

Síntesis 55

Clorhidrato de 4-(((3-iso-propil-7-((piridin-4-ilmetil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)amino)metil)piperidin-4-ol (PPDA-010)

5



Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **68** (500 mg, 0,70 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-011 en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 70 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 6:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

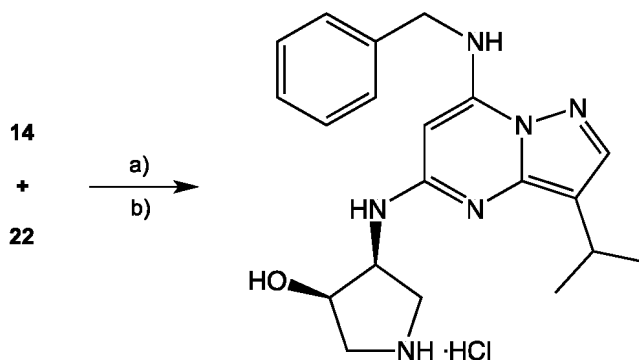
10

$F_r = 0,4$ (9:1 de CHCl₃:MeOH); IR (puro): $\nu_{max} = 3321, 1728, 1660, 1584, 1460, 1384, 1290, 1272, 1123 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 8,80 (2H, d, $J = 10,0$ Hz), 8,05 (2H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,72 -7,70 (1H, m), 7,62-7,61 (1H, m), 5,15 (2H, s a), 4,20 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,27-3,24 (4H, m), 3,11 (1H, m), 1,88 (5H, m), 1,33 (6H, d, $J = 10,0$ Hz); HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₃₀N₇O (M+H⁺): 396,2512, encontrado: 396,2504.

15

4.8 - Síntesis de PPDA-015

Esquema 17



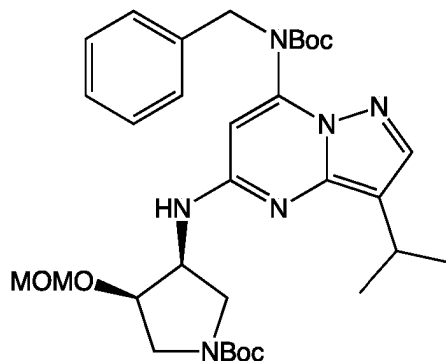
20

a) Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, NaO^tBu, tolueno, 95 °C, 85 %.
b) HCl 5 M/MeOH, 95 %.

Síntesis 56

5-((3*S*,4*S*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(metoximetoxi)pirrolidin-3-ilamino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilbencilcarbamato de *tert*-butilo (**69**)

5

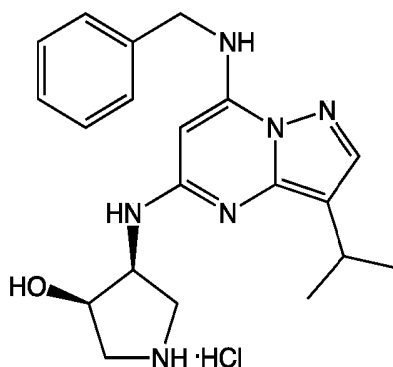


10 Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **14** (110 mg, 0,28 mmol), Se dejaron reaccionar Pd₂dba₃ (13 mg, 0,014 mmol), *rac*-BINAP (427 mg, 0,042 mmol), *tert*-butóxido sódico (36 mg, 0,37 mmol) y **22** (89 mg, 0,36 mmol) en tolueno (3 ml). El carbamato **69** se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (145 mg, 85 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (7:3 de hexano:Et₂O).

15 $F_r = 0,36$ (71,75:28,0,25 de Et₂O:hexano:amoníaco acuoso al 30 %); $[\alpha]^{20}_D = +33$ (c 0,58, CH₂Cl₂); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,6H rotámeros), 5,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 0,4H rotámeros), 4,94 (s a, 2H), 4,67 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 4,27 (s a, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,51 -3,63 (m, 2H), 3,28 (s, 1,7H rotámeros), 3,27 (s, 1,3H rotámeros), 3,12 - 3,23 (m, 2H), 1,47 (s, 3,7H rotámeros), 1,45 (s, 5,3H rotámeros), 1,40 (s a, 9H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,6, 153,8, 146,1, 142,9, 141,6, 137,7, 128,5, 127,9, 127,5, 113,8, 97,5, 96,0, 82,2, 79,6, 77,4, 75,7, 55,7, 52,5, 51,4, 50,5, 48,8, 28,5, 28,1,23,9, 23,7; HRMS (IEN) calc. para C₃₂H₄₆N₅O₆ (M+H⁺): 611,3557, encontrado 611,3543.

20 Síntesis 57

Clorhidrato de (3*S*,4*S*)-4-(7-(bencilamino)-3-iso-propil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)-pirrolidin-3-ol (PPDA-015)



25

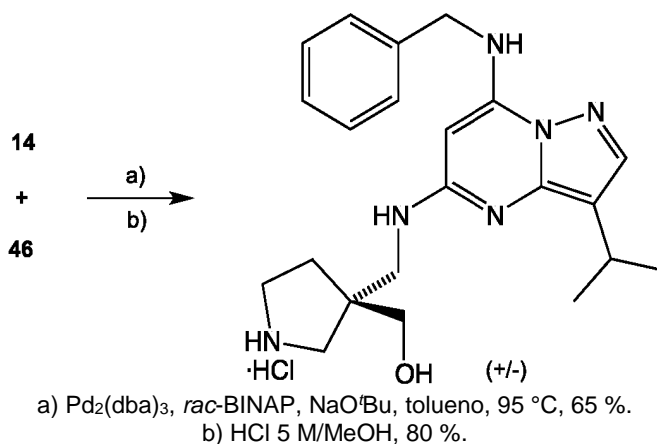
25 Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **69** (140 mg, 0,23 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-016 en forma de un sólido de color naranja pálido (80 mg, 95 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

30 $F_r = 0,32$ (80:19,5:0,5 de CH₂Cl₂:MeOH:amoníaco acuoso al 30 %); $[\alpha]^{20}_D = +12$ (c 1,0, MeOH); p.f. = 102 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,30 (s a, 5H), 6,59 (s a, 1H), 5,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,1 (s, 1H), 4,62 (s a, 2H), 4,33 - 4,37 (m, 3H), 4,26 - 4,31 (m, 1H), 3,33 (dd, $J = 11,2; 8,0$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 12,0; 4,0$ Hz, 1H), 3,03-3,11 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 10,2; 7,2$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156,6, 146,8, 145,3, 140,8, 136,9, 129,0, 128,0, 127,3, 112,9, 73,1, 71,5, 55,4, 53,5, 50,3, 46,1, 29,8, 23,9, 23,4; HRMS (IEN) calc. para C₂₀H₂₆N₆O (M+H⁺): 367,2246, encontrado 367,2239; Anal. calc. para C₂₀H₂₇ClN₆O: C 65,55, H 7,15, N 22,93, encontrado: C 65,54, H 7,09, N 22,87.

35

4.9 - Síntesis de PPDA-018

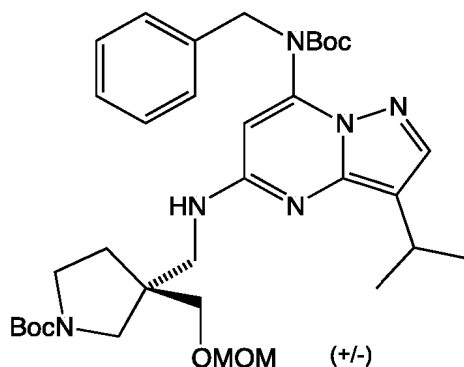
Esquema 18



5

Síntesis 58

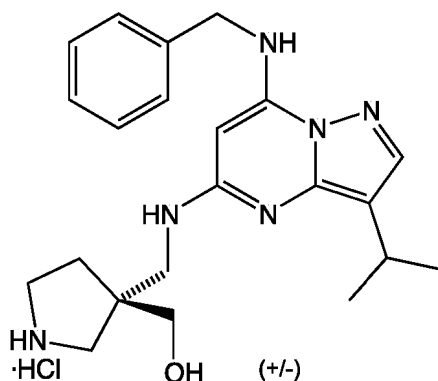
10 3-((7-(Bencil(*tert*-butoxicarbonil) amino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)metil)-3-((metoximetoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (70)



15 Siguiendo el procedimiento general C, el cloruro **14** (879 mg, 2,2 mmol), Pd₂dba₃ (133 mg, 0,14 mmol), *rac*-BINAP (220 mg, 0,35 mmol), *tert*-butóxido sódico (220 mg, 2,3 mmol) y la amina **46** (400 mg, 1,5 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (15 ml). El carbamato **70** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (600 mg, 65 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 7:3 de hexano:EtOAc).
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,03 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,50-3,25 (m, 10H), 3,12 (td, *J* = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 9,3 Hz, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); EM (IEN): *m/z* 639,4 (M+H⁺).

Síntesis 59

25 Clorhidrato de 3-((7-(bencilamino)-3-iso-propilpirazolo [1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)metil)pirrolidin-3- il)metanol (PPDA-018) (Compuesto de Referencia)

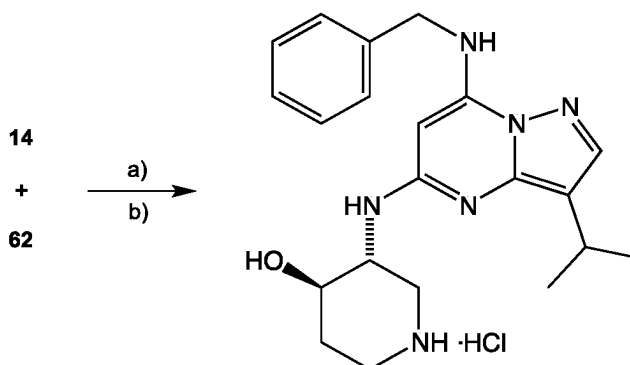


Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **70** (600 mg, 10,94 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-019 en forma de un sólido de color blanco (320 mg, 80 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 19:1 a 9:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3274, 1663, 1577 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 5,20 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,44 (m, 6H), 3,17 (c, J = 12,2 Hz, 2H), 3,03 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,29 (dd, J = 6,9, 3,9 Hz, 6H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 148,5, 141,7, 139,1, 129,8, 128,6, 128,1, 113,6, 73,8, 64,8, 51,9, 50,9, 46,6, 46,2, 44,9, 31,6, 24,7, 23,9, 23,8; HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆O (M+H⁺): 395,2481, encontrado: 395,2534.

4.10 - Síntesis de PPDA-022

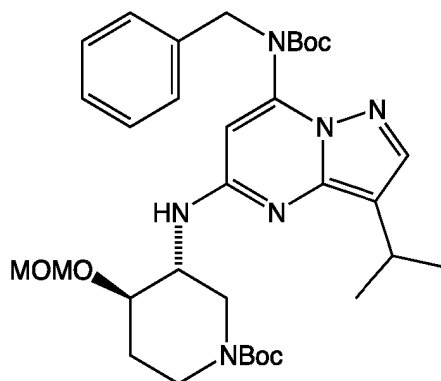
Esquema 19



- a) Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, NaO^tBu, tolueno, 95 °C, 30 %.
b) HCl 5 M/MeOH, 76 %.

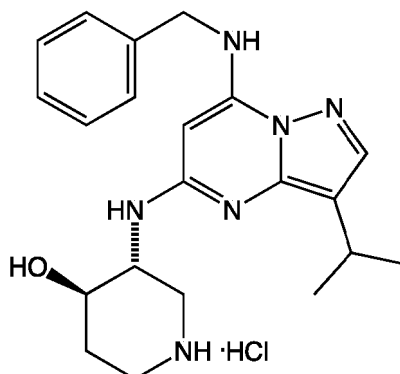
Síntesis 60

- 3-(7-(Bencil(*tert*-butoxi-carbonil)amino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)-4 (metoximetoxi) piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**71**)



- Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **14** (72 mg, 0,18 mmol), Pd₂dba₃ (8 mg, 0,009 mmol), *rac*-BINAP (12 mg, 0,018 mmol), *tert*-butóxido sódico (26 mg, 0,27 mmol) y la amina **62** (47 mg, 0,18 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (1 ml). El carbamato **71** se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido (32 mg, 30 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (6:1 de hexano:EtOAc).
 F_r = 0,3 (2:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1,0$ (c 1,11, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{\text{máx}}$ = 3347, 1719, 1670, 1640, 1366, 1153 cm⁻¹; HRMS (IEN) calc. para C₃₃H₄₈N₆O₆ (M+H⁺): 625,3714, encontrado: 625,3708.

Síntesis 61

(3*R*,4*R*)-3-(7-(Bencilamino)-3-iso-propil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)piperidin-4-ol (PPDA-022)

5

Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **71** (32 mg, 0,05 mmol), se trató con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-023 en forma de un sólido de color blanco (16,2 mg, 76 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (9:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

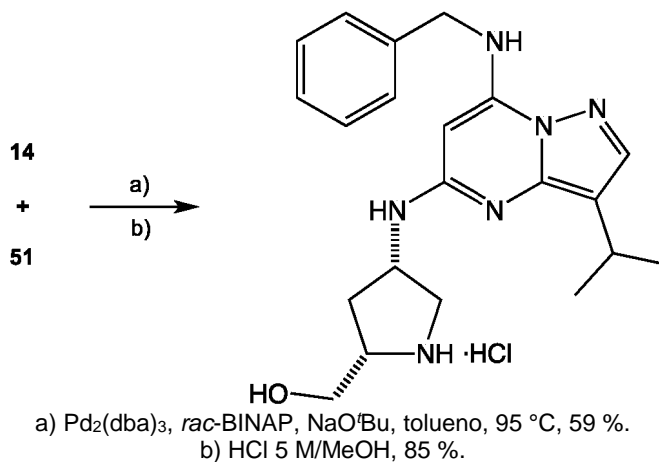
10 $F_r = 0,13$ (5:1 de CHCl₃:MeOH); IR (puro): $\nu_{max} = 3294, 1626, 1569, 1450 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H), 7,33 (tt, $J = 7,7, 1,5 \text{ Hz}$, 2H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,09 (dt, $J = 10,2, 5,0 \text{ Hz}$, 1H), 3,84 (td, $J = 9,2, 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,40 (dt, $J = 12,8, 4,5 \text{ Hz}$, 1H), 3,09 (ddt, $J = 13,5, 11,1, 3,0 \text{ Hz}$, 3H), 2,21 - 2,27 (m, 1H), 1,83 (dd, $J = 18,7, 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 1,31 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H), 1,29 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 156,9, 149,2, 144,1, 138,6, 129,8, 129,0, 128,7, 113,5, 69,0, 67,6, 53,4, 47,5, 46,6, 42,9, 30,3, 28,3, 24,6, 23,7; HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₈N₆O (M+H⁺): 381,2403, encontrado: 381,2400.

15

4.11 - Síntesis de PPDA-026

20

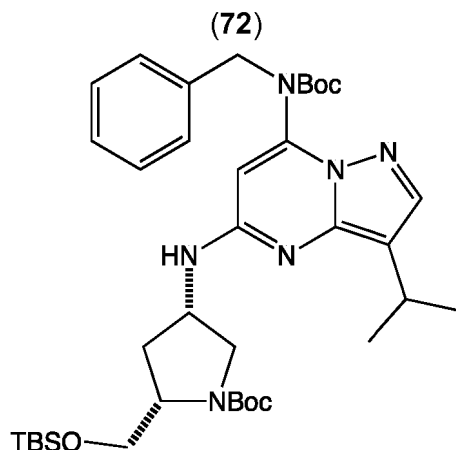
Esquema 20



Síntesis 62

4-(7-(Bencil(*tert*-butoxi-carbonil)amino)-3-iso-propilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino)-2-((*tert*-butil dimetilsililoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*S*)-*tert*-butilo

5



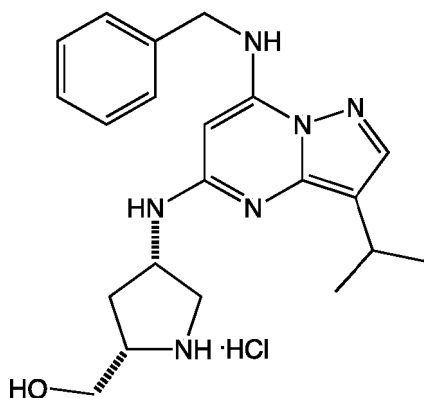
Siguiendo el procedimiento general **C**, el cloruro **14** (45,1 mg, 0,112 mmol), Pd₂dba₃ (5 mg, 0,0056 mmol), *rac*-BINAP (8 mg, 0,011 mmol), *tert*-butóxido sódico (16,1 mg, 0,168 mmol) y la amina **51** (44,7 mg, 0,135 mmol) se dejaron reaccionar en tolueno (2 ml). El carbamato **72** se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (45,5 mg, 59 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (4:1 de hexano:EtOAc).

$F_r = 0,55$ (2:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]^{24}_D = -72,4$ (c 1,7, CHCl₃); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3343, 1692, 1641, 1518, 1390, 1366, 1252, 1157 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 5H), 5,96 - 5,98 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,64 (s, 1H), 4,23 - 4,26 (m, 1H), 3,78 - 4,01 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,80-3,27 (m, 1H), 3,14 (sept, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 2,43- 2,51 (m, 1H), 1,88 (d, $J = 16,0 \text{ Hz}$, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,36 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 6H), 0,9 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); HRMS (IEN) calc. para C₃₇H₅₈N₆O₅Si (M+H⁺): 695,4316, encontrado: 695,4330.

15

Síntesis 63

20 Clorhidrato de ((2*S*,4*S*)-4-(7-(bencilamino)-3-iso-propil pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilamino) pirrolidin-2- il)metanol (PPDA-026) (Compuesto de Referencia)



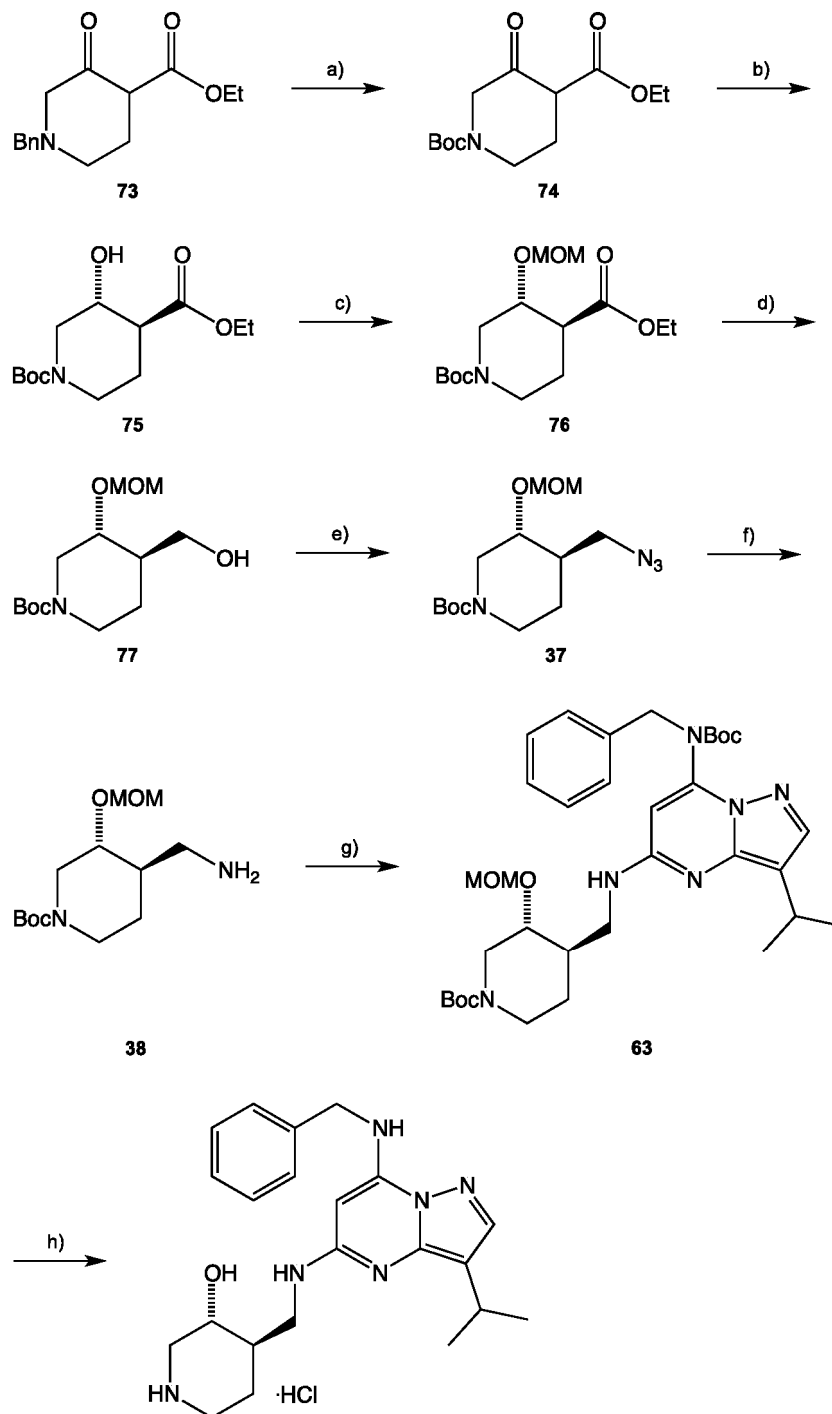
25 Siguiendo el procedimiento general **D**, el carbamato **72** (37,5 mg, 0,054 mmol), se dejó reaccionar con HCl metanólico 5 M. Se obtuvo PPDA-027 en forma de un sólido de color amarillo (20,9 mg, 85 %) después de cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 9:1 a 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH).

$F_r = 0,22$ (9:1 de CHCl₃:MeOH); $[\alpha]^{27}_D = -12,6$ (c 0,80, MeOH); IR (puro): $\nu_{\text{máx}} = 3235, 1654, 1576 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₈N₆O (M+H⁺): 381,2403, encontrado: 381,2398.

30

5 - Síntesis Optimizada de PPDA-001

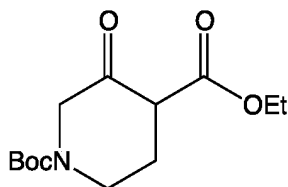
Esquema 21



5

- a) Pd/C, H₂ (38 bar), Boc₂O, Na₂CO₃, EtOH 99 %.
 b) [RuCl(cimeno)((S)-T-BINAP)]Cl, H₂ (10 bar), CH₂Cl₂, 50 °C, 48 h, 77 % (97:3 er).
 c) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 75 %.
 d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -20 °C, 77 %.
 e) MsCl, DIPEA, CH₂Cl₂ después NaN₃, NaI, DMF, 78 %.
 f) Pd/C, H₂ (20 bar), MeOH, 95 %.
 g) 14, Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, NaO^tBu, tolueno, 95 °C, 75 %.
 h) HCl 5 M/MeOH, 99 %.

10

Síntesis 643-Oxopiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*tert*-butilo (**74**)

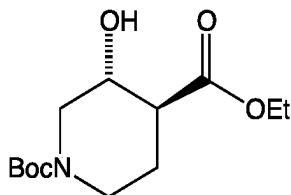
5

Una mezcla de clorhidrato de 1-bencil-3-oxo-4-piperidinacarboxilato de etilo (10,0 g, 33,58 mmol), Pd/C (10 % p., 1,0 g), Boc₂O (14,64 g, 67,16 mmol), Na₂CO₃ (3,56 g, 33,58 mmol) y EtOH (100 ml) se cargó en un autoclave Parr. Se introdujo hidrógeno (38 bar) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 48 h. Después de enfriarse el autoclave a 25 °C, la presión de hidrógeno se liberó, el catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (2:1 de hexano:EtOAc) dio el compuesto del título (9,10 g, 100 %) en forma de un aceite transparente.

10

$F_r = 0,70$ (2:1 de hexano:EtOAc); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,10 (s, 1H, *forma enol-OH*), 4,25 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); HRMS (CI) calc. para C₁₃H₂₁NO₅ (M+NH₄)⁺ 289,1763, encontrado: 289,1759.

15

Síntesis 653-Hidroxipiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butilo (**75**)

20

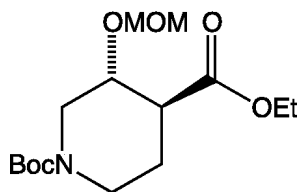
Una solución de 3-oxopiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*tert*-butilo **74** (4,46 g, 16,47 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió a un recipiente revestido de vidrio de 450 ml que contenía una barra de agitación y se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 30 min. Se añadió complejo de [RuCl(p-cimeno)(S)-T-BINAP]Cl (0,324 g, 0,33 mmol, 2 %mol) y el revestimiento se cargó en un autoclave Parr. Se introdujo hidrógeno (10 bar) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 48 h. Después de enfriarse el autoclave a 25 °C, la presión de hidrógeno se liberó y la mezcla se concentró para dar un aceite de color rojo. La purificación por cromatografía en columna (gradiente de 6:1 a 3:1 de hexano:EtOAc) dio el compuesto del título (3,47 g, 77 %) en forma de un aceite transparente. Se determinó que la proporción enantiomérica era 97:3 por análisis de HPLC después de convertir una alícuota del producto en el éster (*R*)-acetilmandélico.

25

$F_r = 0,25$ (2:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]_D^{22} +14,2$ (c 1,41, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,27-4,22 (m, 1H), 4,21 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,83 (td, $J = 9,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,71 (s a, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,0; 10,3$ Hz, 1H), 2,38 (ddd, $J = 12,3, 9,5, 4,1$ Hz, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 173,9, 154,5, 80,0, 67,4, 49,2, 48,9, 42,7, 28,4, 26,7, 14,1; HRMS (IEN) calc. para C₁₃H₂₃NO₅ (M+Na)⁺ 296,1474, encontrado: 296,1486.

30

35

Síntesis 663-(Metoximetoxi)piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butilo (**76**)

40

A una solución de 3-hidroxipiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butilo (4,10 g, 15,0 mmol) en CH₂Cl₂ (75 ml) se añadió DIPEA (10,18 ml, 60,0 mmol) y MOMCl (3,42 ml, 45,0 mmol). Después de 24 h, se añadió NaHCO₃ (50 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía en columna (4:1 de

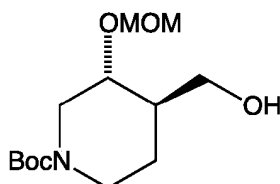
45

hexano:EtOAc) dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (3,56 g, 75 %).

$F_r = 0,65$ (1:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]_D^{22} +2,3$ (c 1,12, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,68 (s, 2H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, $J = 9,6, 4,7$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,78 (ddd, $J = 13,8, 11,8, 3,0$ Hz, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,50 (ddd, $J = 11,4, 9,3, 4,1$ Hz, 1H), 1,91 (dc, $J = 13,5, 3,6$ Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173,4, 154,5, 96,3, 79,9, 73,3, 60,7, 55,6, 48,5, 47,1, 42,4, 28,3, 27,4, 14,2; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (M+H) $^+$ 318,1917, encontrado: 318,1926.

Síntesis 67

- 10 4-(Hidroximetil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**77**)

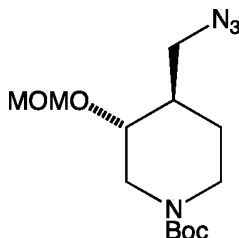


- 15 A una solución de 3-(metoximetoxi)piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil (3*R*,4*S*)-1-*tert*-butilo (3,50 g, 11,0 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) a -20 °C se añadió DIBAL-H (24 ml de una solución 1,0 M en hexano, 24,0 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 1,5 h y después se calentó a 22 °C. La mezcla de reacción se inactivó con sal de la Rochelle y se agitó vigorosamente durante 2 h. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar un aceite transparente. La purificación por cromatografía en columna (1:1 de hexano:EtOAc) dio el compuesto del título

- 20 (2,35 g, 77 %) en forma de un aceite transparente.
 $F_r = 0,20$ (1:1 de hexano:EtOAc); $[\alpha]_D^{22} +33,4$ (c 1,11, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,76 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,42 (s a, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,34 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 154,6, 96,1, 79,8, 75,5, 64,8, 55,9, 47,3, 44,2, 43,3, 28,4, 27,0; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (M+Na) $^+$ 298,1630, encontrado: 298,1638.

Síntesis 68

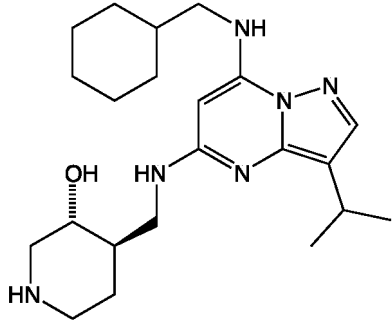
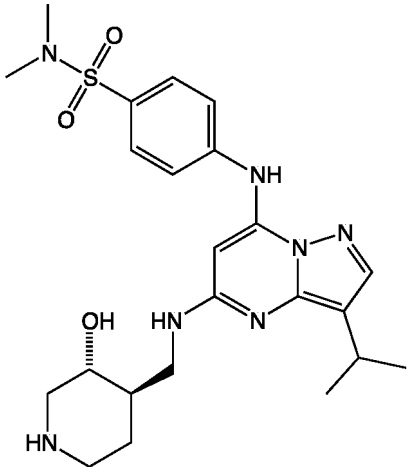
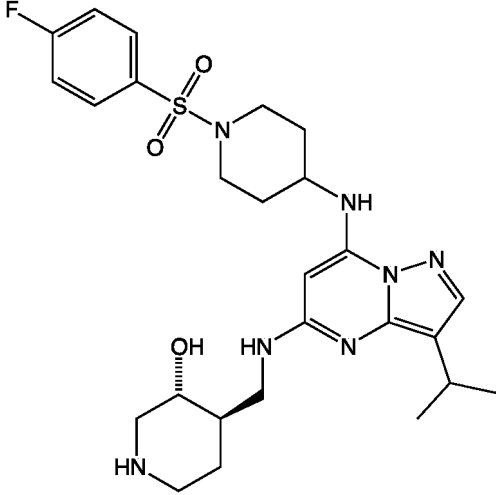
- 30 4-(Azidometil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (**37**)



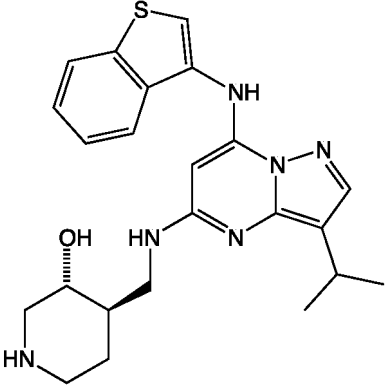
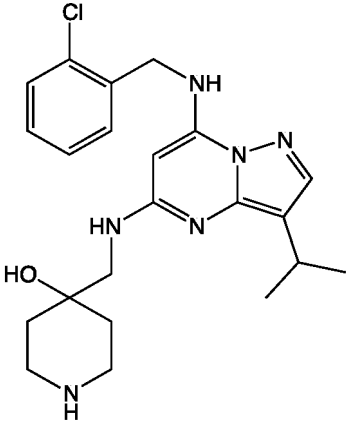
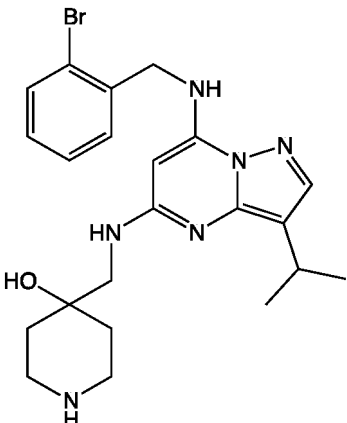
- 35 A una solución de 4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (2,25 g, 8,2 mmol) y DIPEA (7,15 ml, 41,0 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se añadió MsCl (1,91 ml, 24,6 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron NH_4Cl (50 ml) con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro. El residuo se disolvió en DMF (15 ml) y se añadieron NaN_3 (2,66 g, 41,0 mmol) y NaI (122 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se calentó 60 °C. Después de 48 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro. La purificación por cromatografía en columna (2:1 de hexano:EtOAc) dio **37** (1,92 g, 78 %) en forma de un aceite transparente. Todos los datos de caracterización son idénticos a los indicados en la Síntesis 25.

Compuestos Adicionales

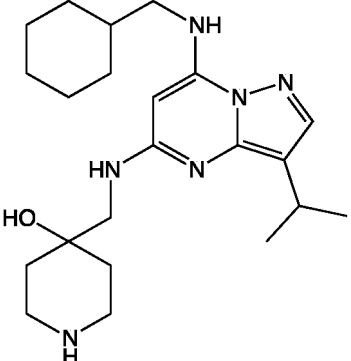
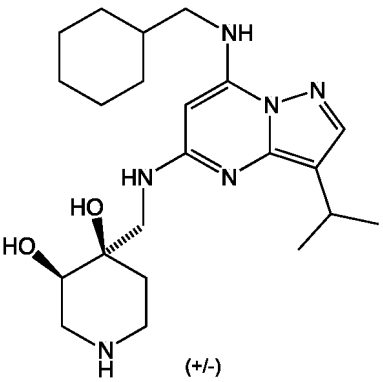
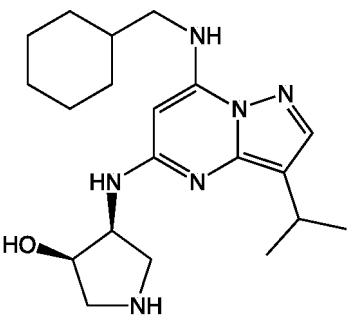
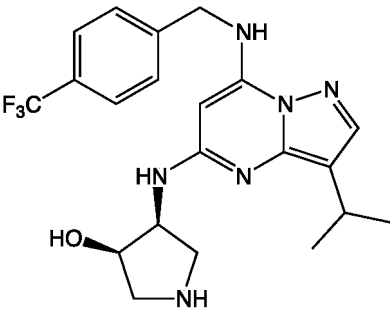
- 45 Los siguientes compuestos adicionales se prepararon usando métodos análogos.

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-004		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,54-3,39 (m, 4H), 3,11 -2,95 (m, 2H), 2,82 (t, 1H, <i>J</i> = 11,3 Hz), 2,17 (ddd, <i>J</i> = 2,8, 6,1, 14,6 Hz, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 8H), 1,36 - 1,30 (m, 10H), 1,11-1,03 (m, 2H)</p>
PPDA-005		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 13,3; 3,3 Hz, 1H), 3,41 (td, <i>J</i> = 10,0,4,3 Hz, 1H), 3,25- 3,20 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,07 (sept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,74 (dd, <i>J</i> = 12,1, 3,2 Hz, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,61 -2,55 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,30 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₃H₃₄N₇O₃S [M + H]⁺, 488,2444, encontrado 488,2459</p>
PPDA-006		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,6, 5,1 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> = 14,5, 3,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,63 (m, 1H), 3,58-3,40 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 7H), 3,01 (sept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,87 (td, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 12,0, 10,6 Hz, 1H), 2,67- 2,60 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,89 (dt, <i>J</i> = 10,4, 2,9 Hz, 1H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₆H₃₇N₇O₃FS [M + H]⁺, 546,2663, encontrado 546,2676</p>

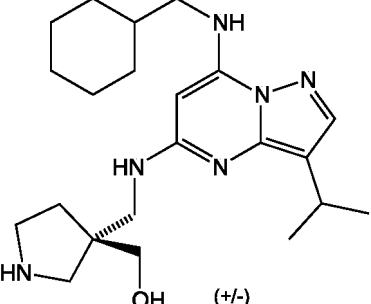
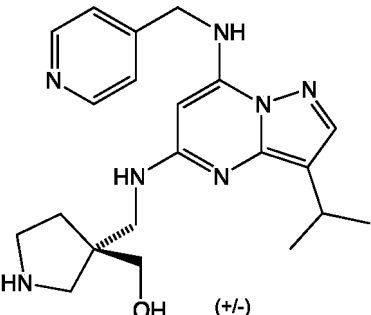
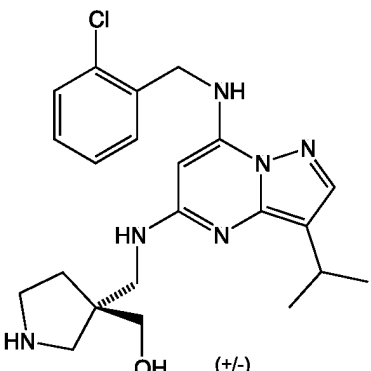
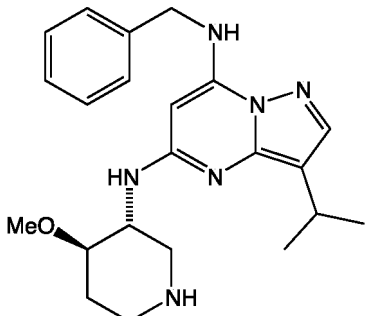
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-008		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,76- 3,70 (m, 1H), 3,65-3,6 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,81 -2,77 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,62 (m, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,8, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,8, 3H)</p>
PPDA-011		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,79 (s, 1H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31 -7,29 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,73 (s a, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 4H), 3,06 (sept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆OCl [M + H]⁺, 429,2170, encontrado 429,216</p>
PPDA-012		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 10 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,34 -3,28 (m, 4H), 3,15- 3,10 (m, 1H), 1,91 - 1,89 (m, 4H), 1,32 (6H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) 155,5, 150,8, 143,9, 136,4, 134,8, 134,3, 132,4, 130,9, 130,1, 129,2, 124,1, 112,6, 68,7, 53,5, 47,2, 41,0, 32,1,24,1, 23,5</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆OBr [M + H]⁺, 473,1664, encontrado 473,1667</p>

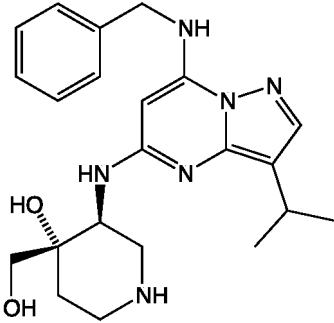
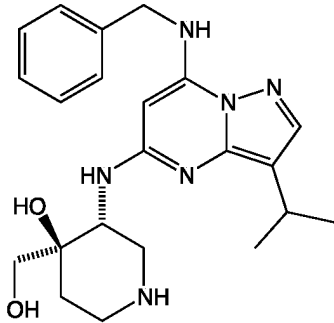
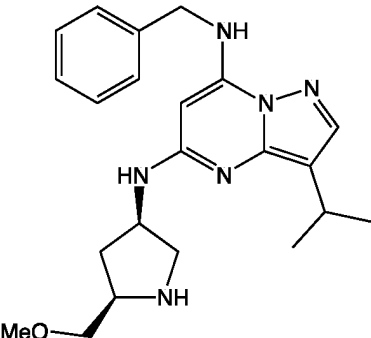
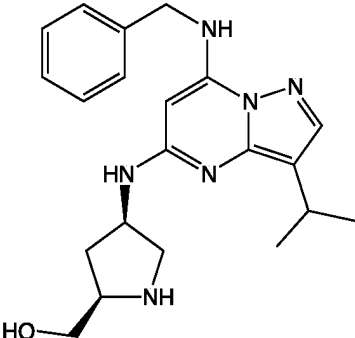
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-013		<p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₇N₆O [M + H]⁺, 401,3029, encontrado 401,3010</p>
PPDA-014	 <p>(+/-)</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,88 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,69 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,35-3,15 (m, 5H), 3,07 (sept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,85- 1,70 (m, 6H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,30 - 1,25 (m, 4H), 1,11 - 0,98 (m, 4H)</p>
PPDA-016		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,85 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,84 -3,80 (m, 1H), 3,51 -3,38 (m, 4H), 3,07-3,02 (m, 1H), 1,82- 1,64 (m, 6H), 1,35 - 1,30 (m, 6H), 1,23- 1,18 (m, 3H), 1,15-0,92 (m, 4H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 154,2, 151,3, 144,0, 134,8, 112,6, 69,7, 55,4, 53,4, 47,4, 39,0, 31,8, 27,4, 27,0, 24,2, 23,5</p>
PPDA-017		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,73 - 7,56 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,51 -3,40 (m, 3H), 3,17- 3,12 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 154,4, 151,3, 144,2, 142,6, 135,0, 131,2, 130,9, 129,0, 126,9, 126,84, 126,81, 124,3, 112,7, 69,7, 55,3, 53,2, 47,2, 46,2, 30,8, 24,1,23,5</p>

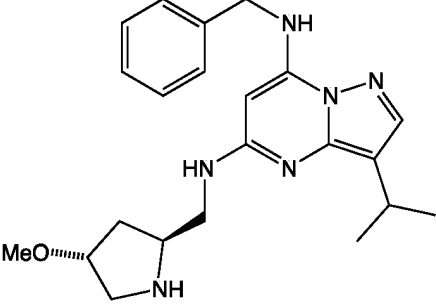
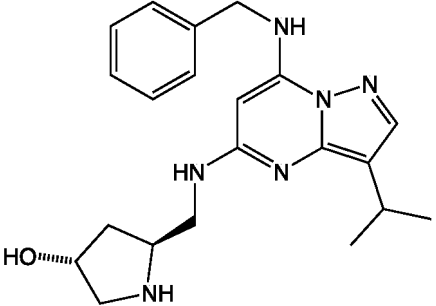
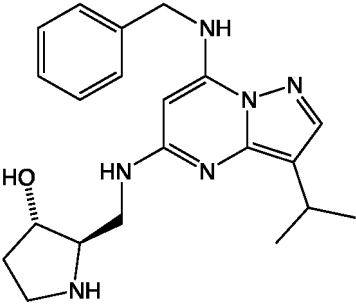
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-019*	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₇N₆O [M + H]⁺, 401,3029, encontrado 401,3042</p>
PPDA-020*	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 160,0, 155,8, 144,1, 143,1, 135,1, 126,6, 126,5, 112,9, 66,3, 65,4, 51,5, 46,2, 45,9, 31,7, 24,1, 23,5, 23,5;</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₃₀N₇O [M + H]⁺, 396,2512, encontrado 396,2527</p>
PPDA-021*	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,69 (s, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,55-3,34 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,02 (sept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 159,5, 148,3, 146,0, 141,7, 136,0, 134,1, 130,7, 130,1, 129,3, 128,4, 113,7, 73,9, 64,8, 51,8, 50,8, 46,1, 44,8, 44,4, 31,5, 24,7, 23,9, 23,7</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆OCl [M + H]⁺, 429,2170, encontrado 429,2175</p>
PPDA-023*	 <p style="text-align: center;">(+/-)</p>	<p>RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,39-3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,11 -3,18 (m, 4H), 2,48 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆O [M + H]⁺, 395,2559, encontrado 395,2547</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-024*		<p>RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 9,55 (s a, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 5,71 (s a, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 9H), 2,48 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,20 (s, 6H);</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂ [M + H]⁺, 411,2508, encontrado 411,2502</p>
PPDA-025*		<p>RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 9,55 (s a, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 5,71 (s a, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 9H), 2,48 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,20 (s, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₁N₆O₂ [M + H]⁺, 411,2508, encontrado 411,2497</p>
PPDA-027*		<p>RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 9,86 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 3H), 3,83 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,7; 4,2 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 11,8; 7,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,14 - 3,80 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 6H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, DMSO) δ 143,0, 140,2, 139,4, 137,3, 127,9, 127,8, 126,6, 126,4, 126,3, 110,8, 70,2, 57,9, 57,0, 49,4, 48,2, 44,7, 39,0, 29,9, 22,5</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₀N₆O [M + H]⁺, 395,2559, encontrado 395,2563</p>
PPDA-028*		<p>RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 9,79 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,4, 7,0 Hz, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,59-4,56 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 3H), 3,57 (dd, J = 11,6; 7,4 Hz, 1H), 3,13 (sept, J = 7 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 11,5; 6,0 Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₈N₆O [M + H]⁺, 381,2403, encontrado 381,2410</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-029*		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 5,32 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 (t, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,02- 3,97 (m, 1H), 3,78 (dd, <i>J</i> = 15,4, 2,3 Hz, 1H), 3,52 (dd, <i>J</i> = 15,4; 6,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 12,4; 3,4 Hz, 1H), 3,04 (sept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 1,95 (ddd, <i>J</i> = 14,0, 10,4, 4,1 Hz, 1H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 158,3, 147,3, 143,7, 140,3, 137,5, 128,4, 127,1, 126,6, 112,2, 79,7, 72,4, 60,2, 55,3, 48,7, 45,1, 43,0, 32,1, 23,5, 22,5</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₂H₃₁N₆O [M + H]⁺, 395,2559, encontrado 395,2557</p>
PPDA-030		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,73 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 5H), 5,38 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,15-4,13 (m, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 3,54 (dd, <i>J</i> = 15,1, 6,2 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (sept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 2,13 (dd, <i>J</i> = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 2,01 (td, <i>J</i> = 6,9, 3,8 Hz, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₉N₆O [M + H]⁺, 381,2403, encontrado 381,2410</p>
PPDA-031		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,36- 4,32 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 3,18 (sept, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₉N₆O [M + H]⁺, 381,2403, encontrado 381,2419</p>

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura	Datos Experimentales
PPDA-032		<p>RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,75 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,84 (dd, <i>J</i> = 14,7, 1,1 Hz, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,02 (sept, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)</p> <p>RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 158,4, 147,4, 143,5, 140,3, 137,5, 128,4, 127,2, 126,6, 112,2, 72,4, 72,1, 70,2, 48,6, 48,5, 45,0, 41,2, 23,4, 22,5;</p> <p>HRMS (IEN) calc. para C₂₁H₂₉N₆O₂ [M + H]⁺, 397,2352, encontrado 397,2330</p>

Métodos y datos biológicos

Ensayos de la quinasa *in vitro* y determinación de la IC₅₀

- 5 CDK1/cycA1, recombinante purificado, CDK2/cycA1, CDK4/ cycD1, CDK5/p35NCK, CDK6/cycD1, CDK7/CycH/MAT1, y CDK9/CycT1 se adquirieron de ProKinase GmbH. Se llevaron a cabo los ensayos de la quinasa de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usó Rb-CTF (ProKinase GmbH) (número de catálogo 0040-0000-6) como el sustrato de la quinasa para las quinasas CDK1, CDK2, CDK4 y CDK6. Se usó el péptido del dominio del extremo C de la ARN Polimerasa II (Pol II CTD)(YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPS) (Cambridge Research Biochemicals) para los ensayos de las quinasas CDK7 y CDK9. Se usó un ensayo de la luciferasa (ensayo PKLight; Cambrex) para determinar el ATP remanente al finalizar la reacción de la quinasa, que proporciona una medida de la actividad quinasa, de acuerdo con los protocolos del fabricante.
- 10
- 15 Se llevaron a cabo los ensayos de la quinasa mediante la incubación de cantidades crecientes del compuesto de ensayo con el complejo CDK-Ciclina recombinante purificado, seguido por la medición del ATP libre remanente en la reacción usando el kit de ensayo de la luciferasa (PKLight, Cambrex) que proporciona por tanto una medida de la inhibición de la CDK específica.
- 20 Se mezclaron 5 µl de 1x tampón quinasa (Cell Signalling Technologies) con 200 ng de CDK1, 200 ng de CDK2, 50 ng de CDK4, 100 ng de CDK5, o 200 ng de CDK6 con 5 µg de Rb-CTF y 300 ng de CDK7 o 200 ng de CDK9 con 500 µM del péptido del ARN Pol II CTD. Se añadió ATP a la K_m de cada enzima (0,16 µM de CDK1; 0,58 µM de CDK2; 18,7 µM de CDK4; 1,8 µM de CDK5; 20,9 µM de CDK6; 4,1 µM de CDK7; y 4 µM de CDK9) a la mezcla de reacción y se añadió agua doblemente destilada para llevar el volumen hasta 39 µl. La mezcla se incubó a 30 °C
- 25 durante 30 minutos. La reacción se detuvo con 20 µl de solución de detención (proporcionada en el kit PKLight) durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 40 µl de la mezcla de luciferasa a la mezcla de reacción que se incubó durante 10 minutos más a temperatura ambiente y se midió usando el lector de placas Tecan Infinite 2000. Se usó el software GraphPad Prism para generar la curva normalizada y determinar las IC₅₀ de cada CDK.
- 30 Se determinaron las actividades de las CDK para PPDA-001 utilizando un ensayo de la quinasa *in vitro*, como se ha descrito anteriormente. Se muestran los valores de la IC₅₀ (µmol/l) en la siguiente tabla. Se notifican los resultados de tres experimentos, junto con los errores estándar de las medias (SEM) (µmol/l).

Quinasa	IC ₅₀ (µmol/l)	SEM (µmol/l)
CDK1	1,52	0,04
CDK2	0,58	0,1
CDK4	42,1	0,9
CDK5	9,0	0,11
CDK6	32,1	0,8
CDK7	0,041	0,04
CDK9	1,1	0,03

Datos de inhibición de la quinasa *in vitro* (CDK1, CDK2, CDK7) y la selectividad (CDK1/7, CDK2/7) los datos se resumen en la siguiente tabla. (Un asterisco (*) denota un compuesto de referencia.)

Tabla 2 Datos de Cl_{50} para diversos compuestos					
Compuesto	Inhibición de quinasa <i>in vitro</i>			Selectividad	
	Cl_{50} de CDK1 (nM)	Cl_{50} de CDK2 (nM)	Cl_{50} de CDK7 (nM)	CDK1/ CDK7 (plegado)	CDK2/ CDK7 (plegado)
PPDA-001	1520	580	41	37	14
PPDA-002	1380	2030	18	77	113
PPDA-003	1910	114	47	41	2,5
PPDA-004	1820	1290	940	1,9	1,4
PPDA-005	213	38	111	1,9	0,3
PPDA-006	405	178	40	10	4,5
PPDA-007	1146	503	461	2,5	1,1
PPDA-008	2950	42	120	25	0,4
PPDA-009	559	459	462	1,2	1,0
PPDA-010	3625	115	788	4,6	0,1
PPDA-011	143	98	414	0,3	0,2
PPDA-012	74	118	484	0,2	0,2
PPDA-013	330	344	80	4,1	4,3
PPDA-014	8680	481	975	8,9	0,5
PPDA-015	3950	1290	27	146	48
PPDA-016	1460	4550	246	5,9	18
PPDA-017	1350	754	1890	0,7	0,4
PPDA-018*	41	1	14	2,9	0,1
PPDA-019*	80	9	29	2,8	0,3
PPDA-020*	441	22	44	10	0,5
PPDA-021*	177	22	81	2,2	0,3
PPDA-022	1900	568	73	26	7,8
PPDA-023*	1200	450	60	20	7,5
PPDA-024*	844	1027	150	5,6	6,8
PPDA-025*	285	106	77	3,7	1,4
PPDA-026*	162	203	89	1,8	2,3
PPDA-027*	253	680	18	14	38
PPDA-028*	4010	262	43	93	6,1
PPDA-029*	-	2840	1007	-	2,8
PPDA-030	-	999	59	-	17
PPDA-031	-	393	473	-	0,8
PPDA-032	-	1500	305	-	4,9

5 Ensayos de inhibición del crecimiento celular

Se adquirieron todas las células de la American Type Culture Collection (ATCC) y las células MCF7 se cultivaron rutinariamente en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % (FCS) (Primer enlace) y las células HCT116 se cultivaron rutinariamente en medio del Roswell Park Memorial Institute Medium (RPMI) suplementado con FCS al 10 %. Se evaluó el crecimiento celular utilizando un ensayo de sulforrodamina B conocido (véase, por ejemplo, Skehan et al., 1990).

Las células MCF-7 adquiridas de la ATCC (EE.UU.) se pasaron rutinariamente a DMEM, suplementado con FCS al 10 % y las células HCT116 adquiridas de la ATCC (EE.UU.) se pasaron rutinariamente a medio RPMI suplementado con FCS al 10 % y se mantuvieron en una estufa incubadora a 37 °C con CO₂ al 5 %. Se llevó a cabo el ensayo del crecimiento para ambas líneas de células en el medio adecuado utilizando el mismo protocolo exacto que se describe aquí. Para el ensayo de crecimiento, se sembraron 5000 células en cada pocillo de placas de 96 pocillo en DMEM que contenía FCS al 10 %. Los compuestos de ensayo preparados en DMSO se añadieron al medio en

- concentraciones que varían entre 0,00038-100 μM . Las células se incubaron durante 72 horas más, momento en el cual se fijaron mediante la adición de 100 μl /pocillo de ácido tricloroacético (TCA) al 40 % enfriado en hielo. Las placas se dejaron durante 1 hora a 4 $^{\circ}\text{C}$, se lavaron en agua, y a continuación se añadieron 100 μl de sulforrodamina al 0,4 % (p/v) (SRB; Sigma-Aldrich, Reino Unido) preparada en ácido acético al 1 %. Se lavaron las placas en ácido acético al 1 % para retirar el reactivo SRB en exceso, se secaron al aire, y el colorante unido se solubilizó mediante la adición de 100 μl de base tris 10 mM. Se leyeron las placas a 492 nm utilizando un lector de placas. Se representaron gráficamente las densidades ópticas (DO) a 492 nm para determinar la concentración del compuesto de ensayo a la que se observaba un 50 % de inhibición del crecimiento (utilizando el software GraphPad Prism).
- 5
- 10 PPDA-001 inhibió el crecimiento de las líneas de células de cáncer de mama (MCF7) y colorrectal (HCT116) con valores de GI₅₀ de <1 $\mu\text{mol/l}$.

Los datos se resumen en la siguiente tabla. (Un asterisco (*) denota un compuesto de referencia.)

Compuesto n.º	MCF7	HCT116
PPDA-001	0,96	0,63
PPDA-002	1,5	5,1
PPDA-003	-	-
PPDA-004	2,7	2,5
PPDA-005	4,22	7,2
PPDA-006	8,4	10,0
PPDA-007	2,1	4,1
PPDA-008	3,1	5,1
PPDA-009	38,9	86,6
PPDA-010	11,9	25,0
PPDA-011	0,3	1,6
PPDA-012	0,5	1,6
PPDA-013	1,2	1,1
PPDA-014	45,6	53,5
PPDA-015	4,1	12,7
PPDA-016	13,1	7,4
PPDA-017	12,8	11,4
PPDA-018*	0,1	0,9
PPDA-019*	0,3	0,4
PPDA-020*	0,6	1,5
PPDA-021*	0,2	1,2
PPDA-022	3,7	10,4
PPDA-023*	3,7	5,6
PPDA-024*	12,2	46,4
PPDA-025*	10,1	23,7
PPDA-026*	2,0	10,7
PPDA-027*	3,4	8,9
PPDA-028*	3,3	7,3
PPDA-029*	17,6	>100
PPDA-030	20,2	>100
PPDA-031	5,6	20,4
PPDA-032	-	-

15 Cribado de NCI

Para extender el análisis a un conjunto más extenso de líneas de células de cáncer, PPDA-001 se sometió al cribado *in vitro* de la National Cancer Institute's Division of Cancer Treatment and Diagnosis de líneas de células tumorales humanas (<http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>).

En la Figura 1 se muestran los resultados gráficamente.

5 La Figura 1 es un gráfico del porcentaje de inhibición del crecimiento en función del logaritmo en base 10 de la concentración molar del compuesto de ensayo, PPDA-001, como se determina mediante el cribado de la línea de células cancerosas NCI60. Cada línea representa una línea de células.

El cribado demostró que PPDA-001 produjo la inhibición de las 60 líneas de células cancerosas (promedio de GI_{50} = 0,28 μ mol/l; intervalo GI_{50} = 0,04 a 2,1 μ mol/l).

10 Estudio de xenoinjerto tumoral de HCT116

15 Los animales (ratones Balb/c nu/nu hembra) se aleatorizaron en 4 grupos (15 animales en cada grupo), tratándose los animales que tenían el tumor por vía oral mediante sonda oral, con PPDA-001 utilizando DMSO al 5 % en PBS como vehículo. Cuando los tumores alcanzaron un volumen de 100-200 mm³, los animales bien se dejaron sin tratar, o bien se trataron con vehículo, 50 mg/kg de PPDA-001 dos veces al día (bd) (8 horas entre la 1^a y la 2^a administración diaria), o se trataron una vez al día con 100 mg/kg de PPDA-001.

En la Figura 2 se ilustran los resultados.

20 La Figura 2 es un gráfico del volumen tumoral relativo en función del tiempo en el estudio del xenoinjerto de tumor HOT 116, para el vehículo del control (cuadrados), 50 mg/kg/dos veces al día (triángulos), y 100 mg/kg una vez al día (cruces). Las barras de error representan errores estándar de la media (SEM).

25 Los pesos de los animales en los grupos de tratamiento con PPDA-001 disminuyeron durante el curso del estudio, alcanzando el 92 %, en comparación con los animales tratados con vehículo cuyo peso disminuyó al 98 %.

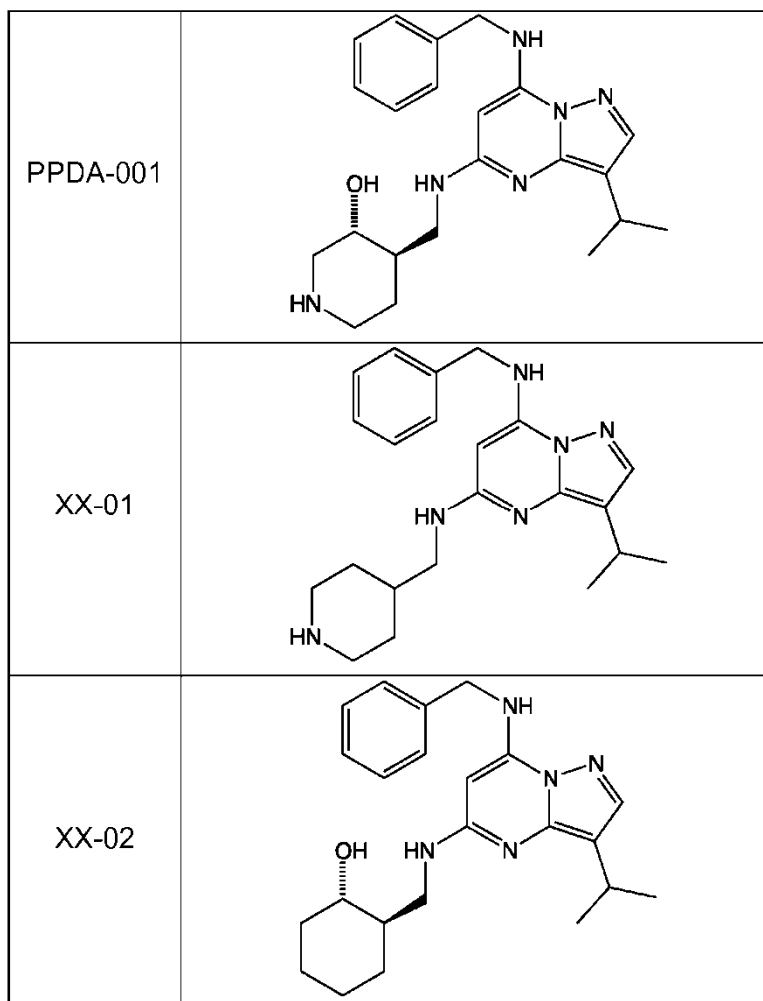
En la Figura 3 se ilustran los resultados.

30 La Figura 3 es un gráfico del porcentaje de peso corporal en función del tiempo en el estudio del xenoinjerto de tumor HCT116, para el vehículo del control (cuadrados), 50 mg/kg/dos veces al día (triángulos), y 100 mg/kg una vez al día (cruces).

35 PPDA-001 redujo sustancialmente el crecimiento del tumor en los regímenes de tratamiento de 50 mg/kg/dos veces al día y 100 mg/kg una vez al día, demostrando una reducción del 65 % en el crecimiento tumoral en los grupos de tratamiento con PPDA-001, en comparación con los grupos del control. No hubo diferencia en el crecimiento tumoral entre estas dos dosis ($p < 0,001$).

Estudios comparativos

40 Los siguientes compuestos se prepararon a fines comparativos, en particular, para comparación con PPDA-001. Estos compuestos difieren del PPDA-001 de la invención por (a) la ausencia de un sustituyente "oxi", en el caso de XX-01, o (b) la ausencia de un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, en el caso de XX-02.



Los datos correspondientes a PPDA-001 y estos compuestos comparativos se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 5 Cl_{50} Datos de los diversos compuestos					
Compuesto	Inhibición de quinasa <i>in vitro</i>			Selectividad	
	Cl_{50} de CDK1 (nM)	Cl_{50} de CDK2 (nM)	Cl_{50} de CDK7 (nM)	CDK1/ CDK7 (plegado)	CDK2/ CDK7 (plegado)
PPDA-001	1520	580	41	37	14
XX-01	1660	1520	310	5,4	4,9
XX-02	-	1695	687	-	2,5

5

Como puede verse a partir de los datos, PPDA-001 tiene una selectividad sustancialmente mayor por CKD7, en comparación con CKD1 y CKD2, que los compuestos comparativos estructuralmente similares.

10 CDK7 es selectivamente deseable ya que CDK7 es un miembro de una gran familia de proteína quinasa con importantes papeles de desarrollo y celulares, que comprende 25 miembros en el ser humano. CDK7 regula la progresión del ciclo celular mediante la fosforilación y activa por tanto el ciclo celular de las CDK. Además, CDK7 fosforila la ARN polimerasa II para facilitar la transcripción génica. Aunque CDK7 es un gen esencial durante el desarrollo, en el adulto, la CDK7 no es esencial, como se demuestra en ratones inactivados génicamente, donde su deleción no demuestra fenotipo en tejidos con un bajo índice proliferativo. Sin embargo, la repoblación de células en tejidos con alta regeneración celular se asoció con el agotamiento de citoblastos adultos y un envejecimiento prematuro (véase, por ejemplo, Ganuza et al., 2012). Por lo tanto, se espera que el tratamiento con inhibidores de CDK7 esté asociado con pocos efectos secundarios.

15

Tabla 6		
Inhibición del crecimiento, GI50 (µM)		
Compuesto n.º	MCF7	HCT116
PPDA-001	0,96	0,63
XX-01	12,2	18,7
XX-02	47	>100

Como puede verse a partir de los datos, PPDA-001 tiene una inhibición del crecimiento sustancialmente mayor que los compuestos comparativos estructuralmente similares.

Lo anterior ha descrito los principios, las realizaciones preferidas, y los modos de funcionamiento de la presente invención. Sin embargo, la invención no ha de considerarse como limitada a los ejemplos específicos presentados. En su lugar, las realizaciones anteriormente descritas deben considerarse como ilustrativas más bien que como restrictivas.

Referencias

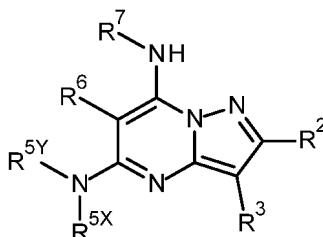
Se citan en el presente documento numerosas publicaciones a fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que la invención pertenece. Se proporcionan a continuación citas completas de estas referencias.

- Alarcon et al., 2009, Cell., Vol. 139, págs. 757-769.
- Ali et al, 2011, Annu. Rev. Med., Vol. 62, págs. 217-232.
- Ali et al., 1993, The EMBO Journal., Vol. 12, págs. 1153-1160.
- Ali et al., 2002, Nat. Rev. Cancer, Vol. 2, págs. 101-112.
- Ashton et al., 2004, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2004/069162 A2, publicada el 19 de agosto de 2004.
- Bartkowiak et al., 2010, Gene Dev., Vol. 24, págs. 2303-2316.
- Bastien et al., 2000, J. Biol. Chem., Vol. 275, págs. 21896-21904.
- Blazek et al., 2011, Gene Dev., Vol. 25, págs. 2158-2172.
- Borg et al., 2000, JNCI, Vol. 92, n.º 15, págs. 1260-1266.
- Bosmans et al., 2005, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2005/000838 A1, publicado el 06 de enero de 2005.
- Chen et al., 2000, Molecular Cell., Vol. 6, págs. 127-137.
- Chen et al., 2002, Oncogene., Vol. 21, págs. 4921-4931.
- Cheng et al., 2012, Mol. Cell. Biol., Vol. 32, págs. 4691-4704.
- Chymkowitch et al., 2011, EMBO J., Vol. 30, págs. 468-490.
- Claudio et al., 2006, J. Cell. Physiol., Vol. 208, págs. 602-612.
- Cuzick et al., 2010, Lancet Oncol., Vol. 11, págs. 1135-1141.
- Drogat et al., 2012, Cell Rep., Vol. 2, págs. 1068-1076.
- Faterna et al, 2008, Cell. Mol. Neurobiol., Vol. 3, págs. 351-369.
- Fisher et al., 1994, Cell., Vol. 78, págs. 713-724.
- Ganuzza et al., 2012, EMBO J., Vol. 31, págs. 2498-2510.
- Gijssen et al., 2008, Tetrahedron., Vol. 64, págs. 2456-2464.
- Gordon et al., 2010, Mol. Endocrinol., Vol. 24, págs. 2267-2280.
- Guzi et al., 2004, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2004/022561 A1, publicada el 18 marzo de 2004.
- Hansson, 2010. Adv. Exp. Med. Biol., Vol. 685, págs. 134-145.
- Hong et al., 1997, Tetrahedron Letters., Vol. 38, págs. 5607-5610.
- Jogalekar et al., 2008, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2008/151304 A1, publicada el 11 de diciembre de 2008.
- Jogalekar et al., 2010, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2010/0261683 A1, publicada el 14 de octubre de 2010.
- Jogalekar et al., 2011, la patente de Estados Unidos n.º 8.067.424 B2, garantizada el 29 de noviembre de 2011.
- Johnston et al., 2003, Nat. Rev. Cancer, Vol. 3, págs. 821-831.
- Jones et al., 2007, Cell, Vol. 128, págs. 683-692.
- Kataoka et al., 2004, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2004/076458 A1, publicada el 10 de septiembre de 2004.
- Knockaert et al., 2002, Trends Pharmacol. Sci., Vol. 23, págs. 417-425.
- Ko et al., 1997, Mol. Cell. Biol., Vol. 17, n.º 12, págs. 7220-7229.
- Kolb et al., 1994, Chem. Rev., Vol. 94, págs. 2483-2547.
- Larochelle et al., 2007, Mol. Cell, Vol. 25, págs. 839-850.
- Larochelle et al., 2012, Nature Struct. Biol. Mol. Biol., Vol. 19, págs. 1108-1115.
- Lorns et al., 2008, Cancer Cell, Vol. 13, págs. 91-104.

- Lu et al., 1995, *Nature*, pág. 358, págs. 641-645.
Lu et al., 1997, *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 17, págs. 5923-5934.
Malumbres et al., 2001, *Nature Rev. Cancer*, Vol. 1, págs. 222-231.
Malumbres et al., 2009, *Nature Cell Biology*, Vol. 11, págs. 1275-1276.
5 Malumbres et al., 2009, *Nature Reviews Cancer*, Vol. 9, págs. 153-166.
Marshall et al., 2006, *Nephron. Exp. Nephrol.*, Vol. 102, n.º 2, págs. e39-e48. Monaco et al., 2005, *Front. Biosci.*,
Vol. 10, n.º 1, págs. 143-159.
Morgan, 1995, *Nature.*, Vol. 374, págs. 131-134.
10 Moriarty et al., 2001, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2001/047897 A1, publicada el 05
de julio de 2001.
Nagel et al., 1984, *Angew. Chemie.*, Vol. 96, págs. 425-426.
Ortega et al., 2002, *Biochim. Biophys. Acta.*, Vol. 1602, págs. 73-87.
Osborne et al., 2011, *Annu. Rev. Med.*, Vol. 62, págs. 233-247.
15 Osborne, 1998, *The New England Journal of Medicine.*, Vol. 339, págs. 1609-1618.
Parratt et al., 2004, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2004/087707 A1, publicada el 14 de
octubre de 2004.
Pines, 1995, *Biochem. J.*, Vol. 308, págs. 697-711.
Radhakrishnan et al., 2006, *Cell Cycle.*, Vol. 5, págs. 519-521.
20 Rochette-Egly et al., 1997, *Cell.*, Vol. 90, págs. 97-107.
Sengupta et al., 2012, Publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2012/059932 A1, publicada el 10
de mayo de 2012.
Serizawa et al., 1995, *Nature.*, Vol. 374, págs. 283-287.
Sherr et al., 1995, *Genes Dev.*, Vol. 9, págs. 1149-1163.
25 Skehan et al., 1990, *J. Natl. Cancer Inst.*, Vol. 82, págs. 1107-1112.
Vince et al., 1991, *J. Med. Chem.*, Vol. 34, págs. 2787-2797.
Wang et al., 2008, *Trends Pharmacol. Sci.*, Vol. 29, págs. 302-312.
Xu et al., 2011, *J. Genet. Genomics*, Vol. 38, págs. 439-452.
Xu et al., 2011, *Tetrahedron Letters*, Vol. 52, págs. 3266-3270.
30 Yu et al., 2012, *Oncol. Rep.*, Vol. 27, págs. 1266-1276.
Zuo et al., 1996, *Nature Genetics*, Vol. 12, págs. 97-99.

REIVINDICACIONES

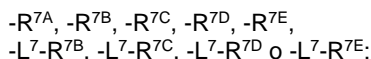
1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

- 10 -R^{5X} es -L^{5X}-Q;
-L^{5X}- es independientemente un enlace covalente individual o -L^{5XA}-;
-L^{5XA}- es independientemente alquileo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH y -OR^{L5X}, en donde cada -R^{L5X} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado, lineales o ramificados;
15 -Q es un anillo heterocíclico no aromático que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, incluyendo al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos -R^Q;
"n" es 1, 2 o 3;
"m" es 0, 1, 2 o 3;
cada -J es independientemente -OH;
20 cada -R^Q es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{QA}, -CF₃, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{QA}, -NR^{QA2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{QA})-piperazino, -SH, -SR^{QA} o -CN;
cada -R^{QA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado o cicloalquilo C₃₋₆ saturado, lineales o ramificados;
-R^{5Y} es independientemente -H o -R^{5YA};
-R^{5YA} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;
25 -R⁷ es independientemente -R^{7X} o -C(=O)R^{7X};
cada -R^{7X} es independientemente:



30

cada -L⁷- es independientemente alquileo C₁₋₆saturado, lineal o ramificado;
cada -R^{7A} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W¹;
cada -R^{7B} es cicloalquilo C₃₋₆ saturado, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;
35 cada -R^{7C} es heterocíclico C₃₋₇ no aromático, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;
cada -R^{7D} es fenilo o naftilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³;
cada -R^{7E} es heteroarilo C₅₋₁₂, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³;
cada -W¹ es independientemente:

- 40 -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{W1}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{W1}, -NR^{W12}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{W1})-piperazino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W1}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W1}, -C(=O)NR^{W12}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperazino, -C(=O)-N-(R^{W1})-piperazino, -S(=O)R^{W1}, -S(=O)₂R^{W1}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W1}, -S(=O)₂NR^{W12}, -S(=O)₂pirrolidino, -S(=O)₂-piperidino, -S(=O)₂-morfolino, -S(=O)₂-piperazino, -S(=O)₂-N-(R^{W1})-piperazino, -CN o -NO₂;
45 en donde cada -R^{W1} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo, en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{W11}, -CF₃, -OH, -OR^{W11} y -OCF₃, en donde cada -R^{W11} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado;

50 cada -W² es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I, -R^{W2}, -CF₃, -OH, -OR^{W2}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{W2}, -NR^{W22}, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N-(R^{W2})-piperazino, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{W2}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{W2}, -C(=O)NR^{W22}, -C(=O)-pirrolidino, -C(=O)-piperidino, -C(=O)-morfolino, -C(=O)-piperazino, -C(=O)-N-(R^{W2})-piperazino, -S(=O)R^{W2}, -S(=O)₂R^{W2}, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{W2}, -S(=O)₂NR^{W22}, -S(=O)₂pirrolidino, -S(=O)₂-piperidino, -S(=O)₂-morfolino, -S(=O)₂-piperazino, -S(=O)₂-N-(R^{W2})-piperazino, -CN o -NO₂;
55 en donde cada -R^{W2} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, lineal o ramificado, fenilo o -CH₂-fenilo, en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, -

R^{W22} , $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W22}$ y $-OCF_3$, en donde cada $-R^{W22}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado;

cada $-W^3$ es independientemente:

5
 -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{W3}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W3}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{W3}$, $-NR^{W3}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N(R^{W3})-piperazino, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{W3}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{W3}$, $-C(=O)NR^{W3}_2$, $-C(=O)$ -pirrolidino, $-C(=O)$ -piperidino, $-C(=O)$ -morfolino, $-C(=O)$ -piperazino, $-C(=O)$ -N(R^{W3})-piperazino, $-S(=O)R^{W3}$, $-S(=O)_2R^{W3}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{W3}$, $-S(=O)_2NR^{W3}_2$, $-S(=O)_2$ pirrolidino, $-S(=O)_2$ -piperidino, $-S(=O)_2$ -morfolino, $-S(=O)_2$ -piperazino, $-S(=O)_2$ -N(R^{W3})-piperazino, $-CN$ o $-NO_2$;

10
 en donde cada $-R^{W3}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado, fenilo o $-CH_2$ -fenilo, en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{W33}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{W33}$ y $-OCF_3$, en donde cada $-R^{W33}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado;

15
 $-R^3$ es independientemente $-R^{3A}$ o $-R^{3B}$;

$-R^{3A}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado;

$-R^{3B}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-7} saturado;

$-R^2$ es independientemente $-H$ o $-R^{2A}$;

20
 $-R^{2A}$ es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{2AA}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{2AA}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{2AA}$, $-NR^{2AA}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N(R^{2AA})-piperazino, $-SH$, $-SR^{2AA}$ o $-CN$;

cada $-R^{2AA}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado;

$-R^6$ es independientemente $-H$ o $-R^{6A}$;

25
 $-R^{6A}$ es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{6AA}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{6AA}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{6AA}$, $-NR^{6AA}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, N(R^{6AA})-piperazino, $-SH$, $-SR^{6AA}$ o $-CN$; y

cada $-R^{6AA}$ es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, lineal o ramificado.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $-L^{5XA}$, si está presente, es $-CH_2-$.

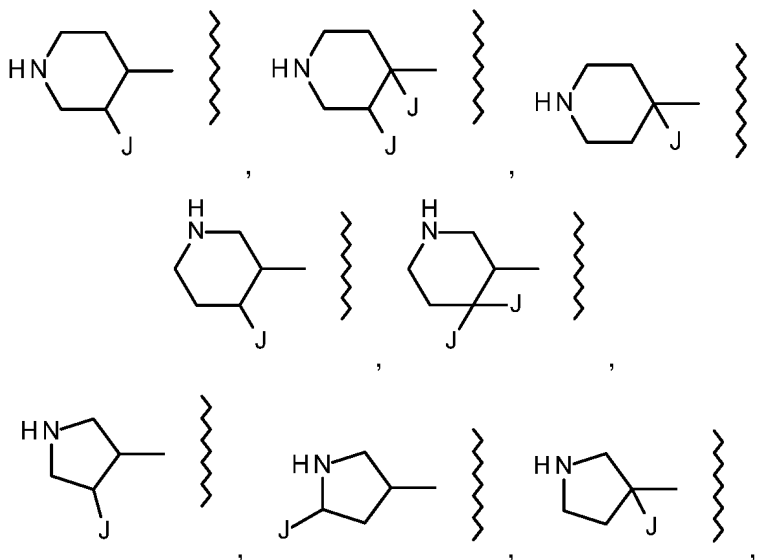
30
 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que $-Q$ es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo o diazepanilo, en donde el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.

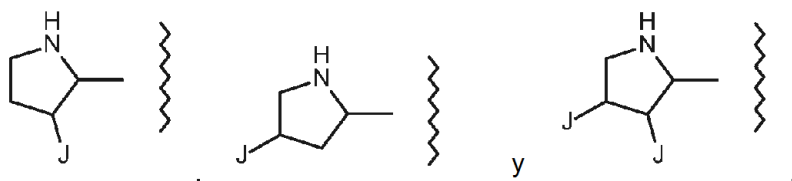
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que:

35
 $-Q$ es pirrolidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$; o

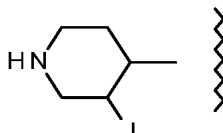
$-Q$ es piperidinilo, en el que el punto de unión es mediante un átomo de carbono del anillo, y está sustituido con "n" grupos -J, y está sustituido con "m" grupos $-R^Q$.

40
 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que $-Q$ se selecciona entre:





6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que -Q es:



5

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que -R^{5Y} es -H.

10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -R⁷ es -R^{7X}; y -R^{7X} es independientemente: -R^{7C}, -R^{7D}, -R^{7E}, -L⁷-R^{7B}, -L⁷-R^{7D} o -L⁷-R^{7E}.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -R⁷ es -R^{7X}; y -R^{7X} es independientemente: -L⁷-R^{7B}, -L⁷-R^{7D} o -L⁷-R^{7E}.

15 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -R⁷ es -R^{7X}; y -R^{7X} es -L⁷-R^{7D}.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada -L⁷-, si está presente, es -CH₂-.

20

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que:

cada -R^{7B}, si está presente, es ciclohexilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;

25 cada -R^{7C}, si está presente, es independientemente piperidinilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W²;

cada -R^{7D}, si está presente, es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³; y

cada -R^{7E}, si está presente, es piridilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes -W³.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que:

30

cada -W¹, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{W1}, -OCF₃ o -CN;

cada -R^{W1}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado;

cada -W², si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{W2}, -OCF₃ o -CN;

35 cada -R^{W2}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado;

cada -W³, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OR^{W3}, -OCF₃ o -CN; y

cada -R^{W3}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ saturado, lineal o ramificado.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que -R³ es -R^{3A}; y -R^{3A} es -iPr.

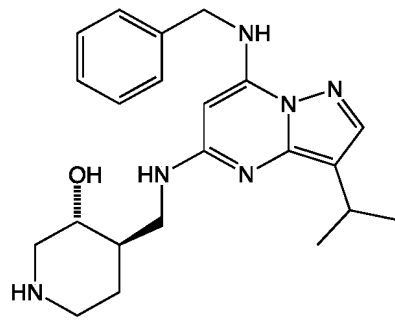
40

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que -R² es -H.

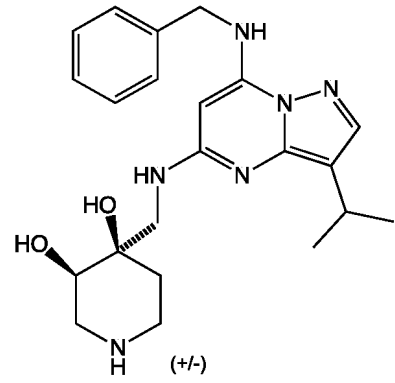
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que -R⁶ es -H.

45

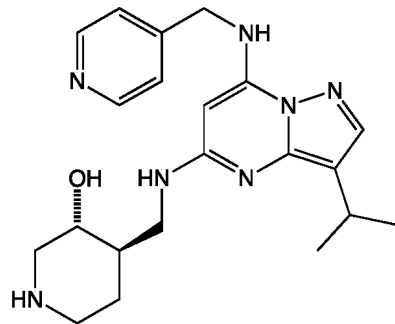
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



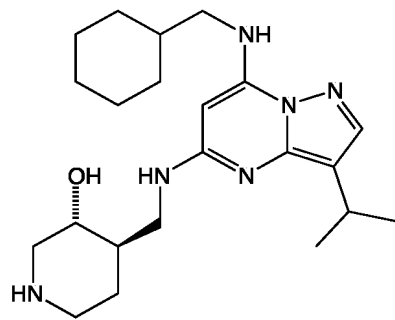
(PPDA-001),



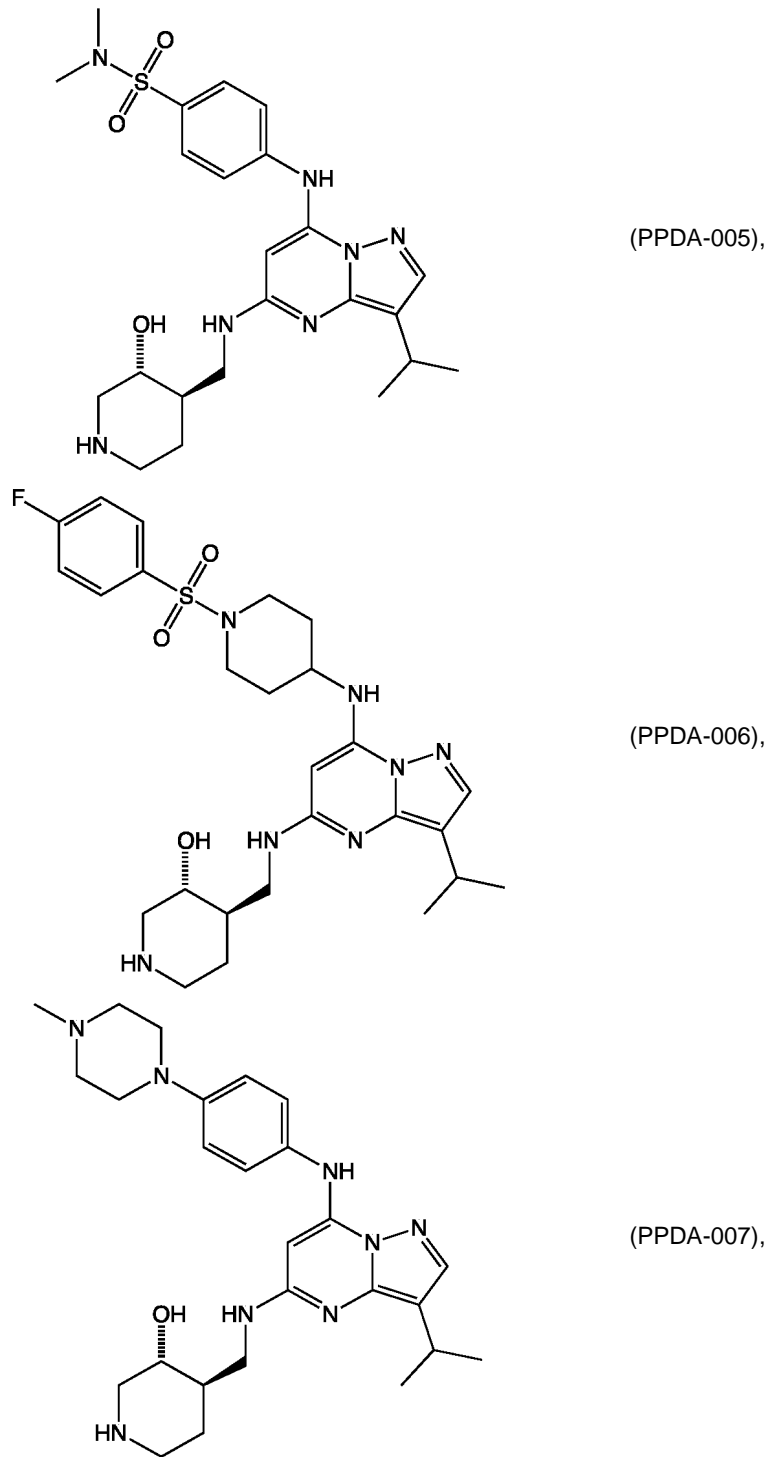
(PPDA-002),

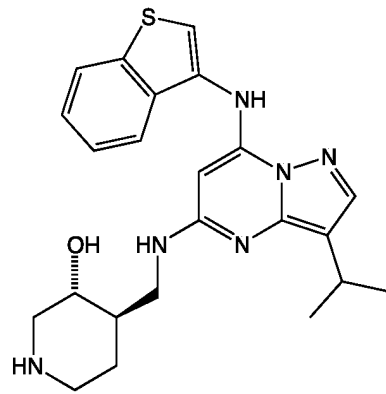


(PPDA-003),

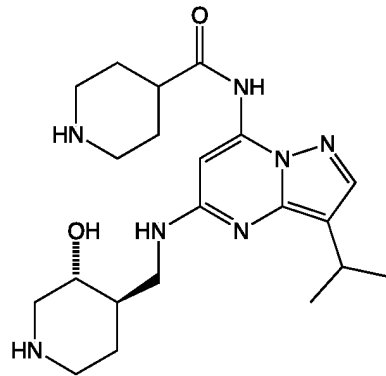


(PPDA-004),

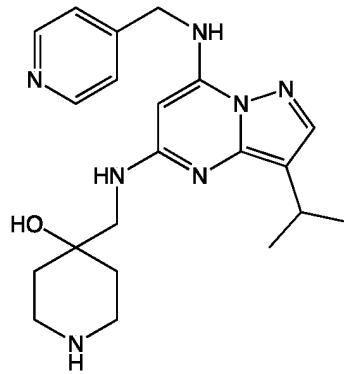




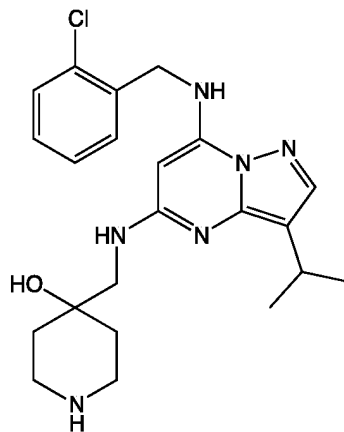
(PPDA-008),



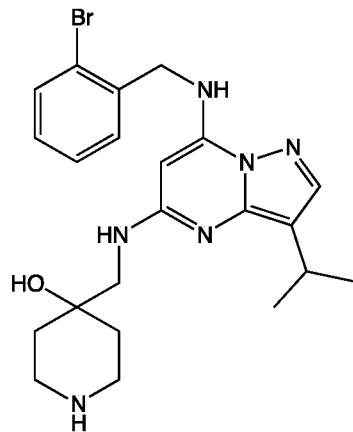
(PPDA-009),



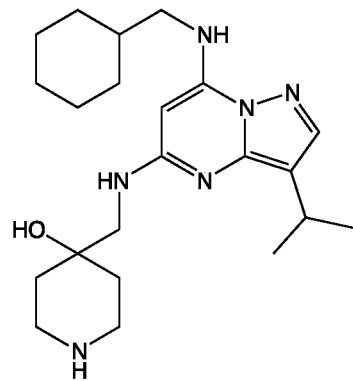
(PPDA-010),



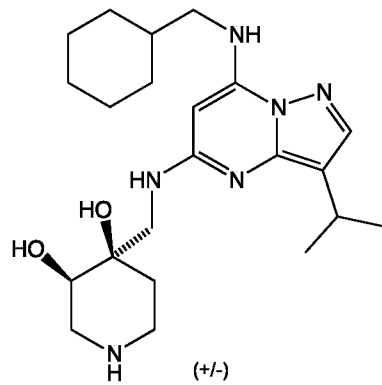
(PPDA-011),



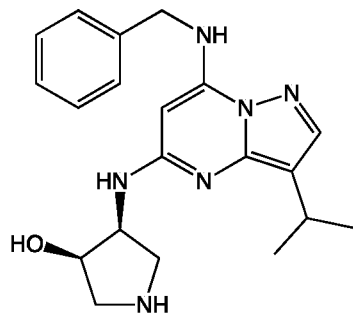
(PPDA-012),



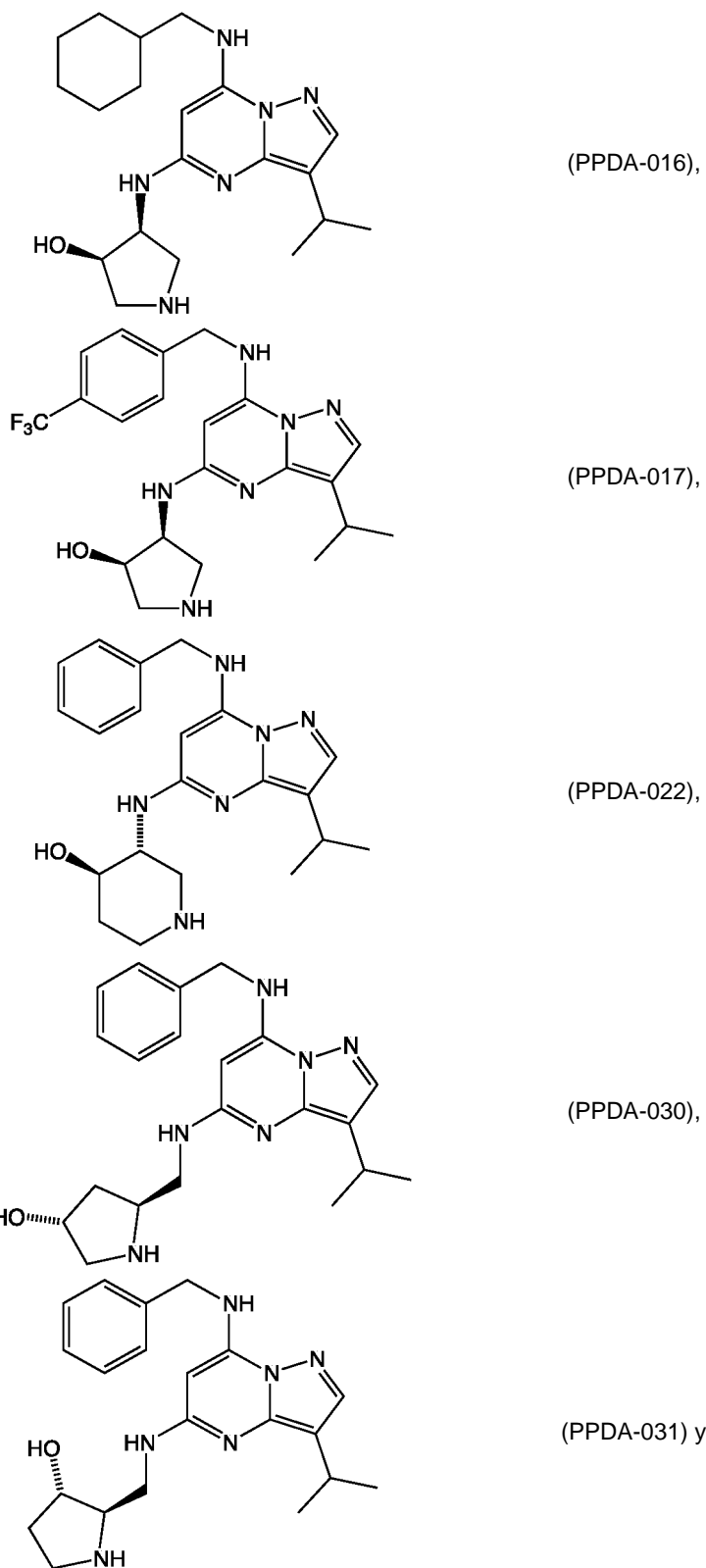
(PPDA-013),

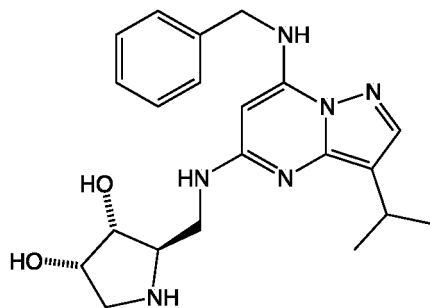


(PPDA-014),



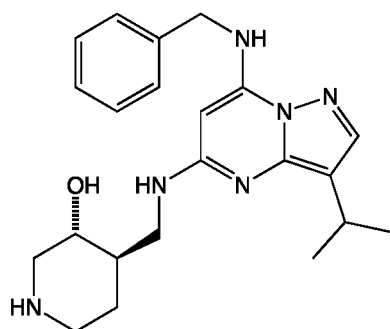
(PPDA-015),





(PPDA-032).

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre un compuesto de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



(PPDA-001).

5

19. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10

20. Un método de preparación de una composición que comprende la etapa de mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

21. Un método *in vitro* de inhibir la función de CDK en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

15

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20

23. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo.

24. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento del cáncer.

25. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de una infección vírica, incluyendo VIH.

25

26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

27. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de la isquemia.

30

28. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de una enfermedad renal.

35

29. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en un método de tratamiento de un trastorno cardiovascular, incluyendo aterosclerosis.

40

30. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29, en el que el tratamiento comprende además el tratamiento con un principio activo adicional que es un inhibidor de la aromataasa, un antiestrógeno, un bloqueante Her2 o un agente quimioterapéutico citotóxico adicional.

FIGURA 1

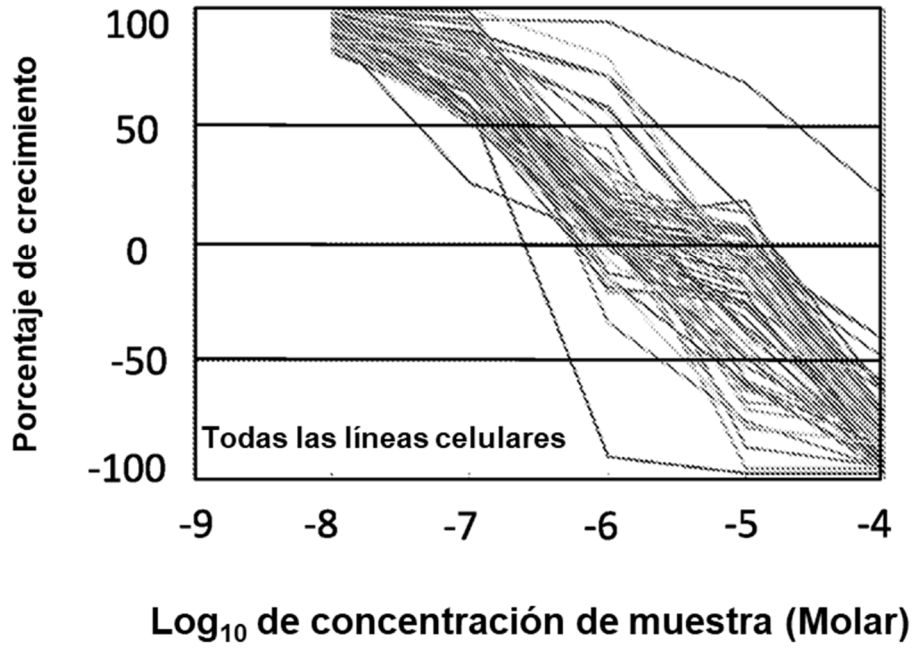


FIGURA 2

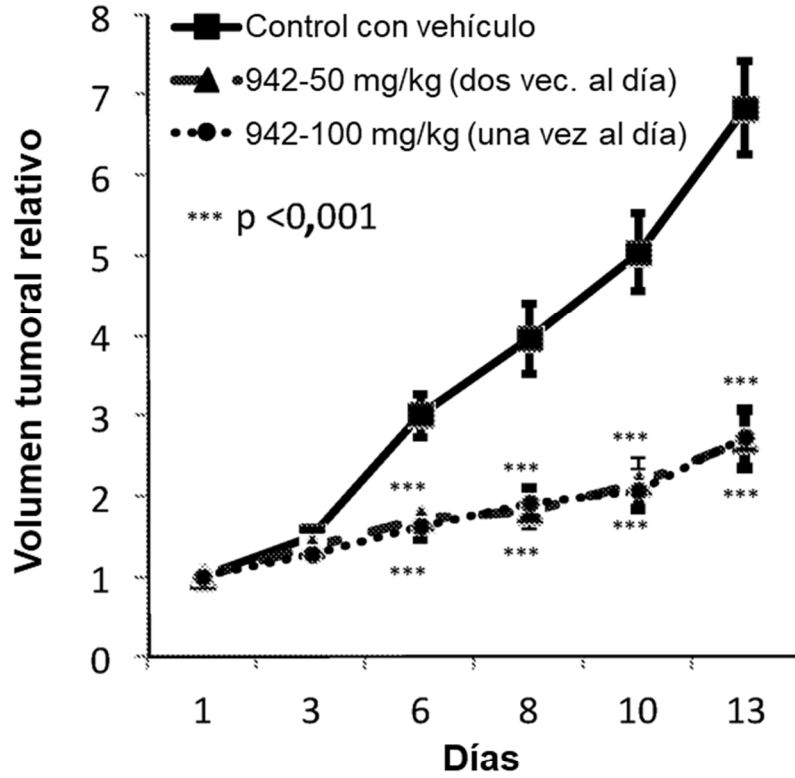


FIGURA 3

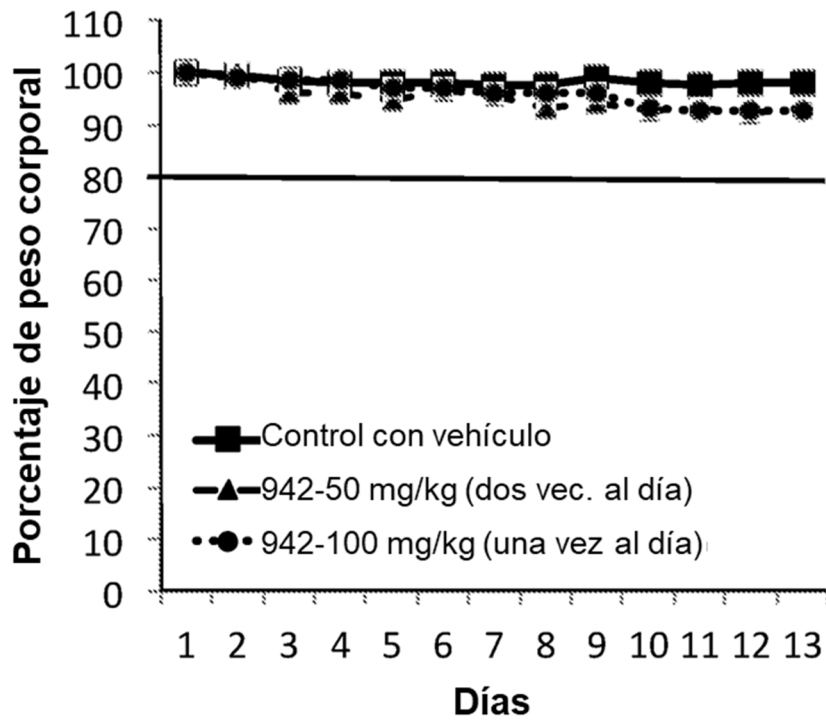


FIGURA 4

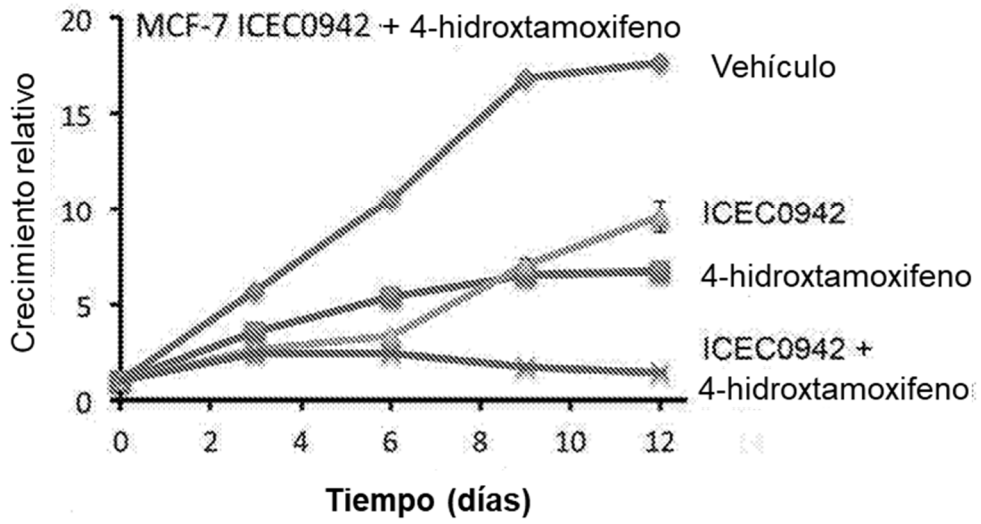


FIGURA 5

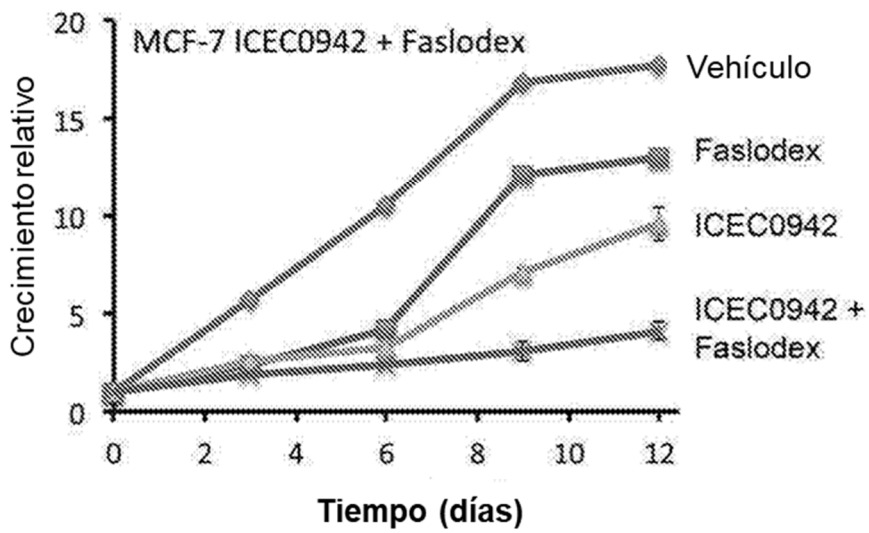


FIGURA 6

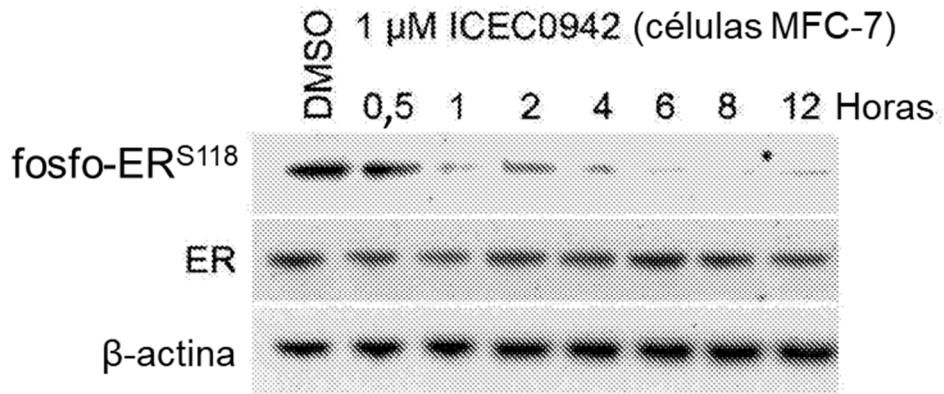


FIGURA 7

