



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 372 774**

51 Int. Cl.:

C07D 239/70 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07799337 .6**

96 Fecha de presentación : **05.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049501**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Ciclopenta[d]pirimidinas hidroxiladas y metoxiladas como inhibidores de la proteína quinasa AKT.**

30 Prioridad: **06.07.2006 US 818718 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2012

73 Titular/es: **ARRAY BIOPHARMA, Inc.**
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301, US
GENENTECH, Inc.

72 Inventor/es: **Mitchell, Ian, S.;**
Blake, James, F.;
Xu, Rui;
Kallan, Nicholas, C.;
Xiao, Dengming;
Spencer, Keith, Lee;
Bencsik, Josef, R.;
Liang, Jun;
Safina, Brian;
Zhang, Birong;
Chabot, Christine;
Do, Steven;
Wallace, Eli, W.;
Banka, Anna, L. y
Schlachter, Stephen, T.

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

ES 2 372 774 T3

DESCRIPCIÓN

Ciclopenta[d]pirimidinas hidroxiladas y metoxiladas como inhibidores de la proteína quinasa AKT.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos inhibidores de las serina/treonina proteína quinasas (p. ej., AKT y quinasas relacionadas), a composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores, y a procedimientos para preparar estos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer y la inflamación, en mamíferos.

15 Descripción del estado de la técnica

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

Es significativo que a menudo se describe que la fosforilación y/o expresión de proteínas atípica es uno de los efectos causantes de la proliferación celular anómala, metástasis y supervivencia celular en el cáncer. Se ha implicado específicamente en el cáncer la regulación y/o expresión anómalas de diferentes quinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre otras muchas.

Las proteína quinasas incluyen dos clases; las proteína tirosina quinasas (PTK) y las serina-treonina quinasas (STK). Las enzimas proteína quinasas B/Akt son un grupo de serina/treonina quinasas que son expresadas en exceso en una variedad de tumores humanos. Uno de los objetivos mejor caracterizados de los productos lipídicos de la PI3K es la serina/treonina proteína quinasa Akt de 57 kD, en dirección 3' de PI3K en la ruta de transducción de señales (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183). Akt es el homólogo humano del protooncogén v-akt del retrovirus transformante agudo AKT8. Debido a su alta homología de secuencia con las proteína quinasas A y C, Akt también se llama proteína quinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen 3 isoformas de Akt, en concreto Akt1, Akt2 y Akt3, que presentan una homología global de 80% (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li y col., (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; documento WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología Pleckstrin en el extremo N, un dominio catalítico de quinasa y una región reguladora corta en el extremo C. Además, tanto Akt2 como Akt3 presentan variantes de corte y empalme. Tras el reclutamiento en la membrana celular por PtdIns(3,4,5)P₃, Akt es fosforilada (activada) por PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Dicha fosforilación la produce una quinasa todavía desconocida (llamada putativamente PDK2), aunque se han implicado en este proceso a PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393), autofosforilación (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 8271) y quinasa unida a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211). La activación de Akt requiere su fosforilación en el resto de Ser 473 en el patrón hidrófobo C-terminal (Brodbeck y col. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey y col., (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi y col. (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la quinasa, es necesaria la bis(fosforilación) para la actividad máxima de la quinasa.

Se cree que la Akt produce su efecto en el cáncer suprimiendo la apoptosis y potenciando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker y coll. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Akt es expresada en exceso en muchas formas de cáncer humano incluyendo, pero sin limitar, carcinomas de colon (Zinda y col., (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475), ovárico (Cheng y col., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), cerebral (Haas Kogan y col., (1998) *Curr. Biol.* 8:1195), pulmonar (Brognaard y col., (2001) *Cancer Res.* 61:3986), pancreático (Bellacosa y col., (1995) *Int. J. Cancer* 64:280-285; Cheng y col., (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 3636-3641), prostático (Graff y col., (2000) *J. Biol. Chem.* 275:24500) y gástrico (Staal y col., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037).

Se ha explorado la ruta de PI3K/Akt/objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR) para la terapia de inhibidores con moléculas pequeñas dirigidas. (Georgakis, G. y Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140; Granville y col., (2006) *Clin. Cancer Res.* 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce la apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales que tienen niveles altos de Akt (Kim y col., (2005) *Current Opinion in Investig. Drugs* 6(12):1250-1258; Luo y col., (2005) *Molecular Cancer Ther.* 4(6):977-986).

El desarrollo de inhibidores de quinasas que se dirigen a rutas reguladas de forma anómala y que finalmente producen enfermedad, tiene un enorme interés ético y comercial para la comunidad ética y farmacéutica. Un compuesto que inhiba (1) el reclutamiento de Akt en la membrana celular, (2) la activación por la PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) uno de los objetivos corriente abajo de la Akt, podría ser un agente anticancerígeno valioso, sea como una terapia independiente o junto con otros procedimientos aceptados.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2005/0130954 y WO 2005/051304 A describen, entre otros, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Resumen de la invención

Esta invención proporciona nuevos compuestos que inhiben la proteína quinasa AKT. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades y afecciones que se pueden tratar por inhibición de las proteína quinasas AKT.

Más específicamente, la presente invención incluye compuestos que tienen la fórmula general I, como se describe en lo sucesivo.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero, mediadas por las proteína quinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. Las afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero sin limitar, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la producción de proteína quinasas AKT en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una proteína quinasa AKT.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de las proteína quinasas AKT, que comprende poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una afección mediada por la proteína quinasa AKT.

Esta invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la proteína quinasa AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un envase, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indican un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar una enfermedad o trastorno.

Esta invención incluye además procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "alquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de 1 a 12 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitar, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),

2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término “alquilenio” como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en el que el radical alquilenio puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

El término “alquenilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en el que el radical alquenilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans” o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propenilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, y similares.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de 2 a 12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Los términos “cicloalquilo”, “carbociclo”, “carbociclilo” y “anillo carbocíclico” como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. El término “cicloalquilo” incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (p. ej., bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo de cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

La expresión “(cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$)- CH_2 ” incluye ciclopropil- CH_2 , ciclopentil- CH_2 y ciclohexil- CH_2 .

“Arilo” como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono, obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del sistema de anillo aromático original. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitar, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C el resto de los átomos del anillo, en el que uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical pueden ser un radical carbono o un radical heteroatómico. El término “heterociclo” incluye heterocicloalcoxi. “Heterociclilo” también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitar, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizinilo y N-piridilureas. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido por C o unido por N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-3-ilo (unido por C). Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustitui-

dos con restos oxo (=O) son isoindolina-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo del presente documento están opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término “heteroarilo” como se usa en el presente documento se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitar, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

A modo de ejemplo y no como limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Los ejemplos adicionales de heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Más típicamente todavía, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

El término “halógeno” como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, las expresiones “compuesto de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y “compuestos de fórmula I” incluyen compuestos de fórmula I, enantiómeros resueltos, diastereoisómeros resueltos, mezclas racémicas y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

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

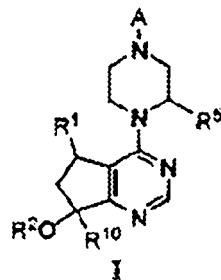
Inhibidores de AKT

Los compuestos de fórmula I de la invención son útiles para inhibir las proteína quinasas AKT. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar por inhibición de la ruta de señalización de la proteína quinasa AKT y rutas de receptores de tirosina y serina/treonina quinasa.

En particular, se encontró que los compuestos de fórmula I eran al menos 50 veces más selectivos para la AKT frente a la proteína quinasa A (PKA). Por ejemplo, al menos 100 veces, y como ejemplo adicional al menos 150 veces más selectivos para la AKT frente a la PKA. La selectividad frente a la PKA es conveniente puesto que la PKA está implicada en muchos procesos celulares importantes para la función y fisiología normales de muchos tipos de células. Además, no se cree que la inhibición de la PKA contribuya a los efectos antiproliferativos y proapoptóticos de la inhibición de la AKT. Por lo tanto, la inhibición de la PKA podría conducir a sucesos adversos no asociados con la inhibición de la AKT sin contribuir a los beneficios de la inhibición de la AKT que modifican la enfermedad.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina quinasas así como de serina y treonina quinasas además de la AKT.

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



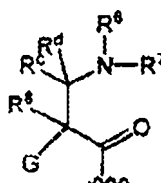
y enantiómeros resueltos, diastereoisómeros resueltos y sales de los mismos, en la que:

R^1 es Me;

R^2 es H;

R^5 es H;

A es



G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^9 o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R^6 y R^7 son independientemente H, OCH_3 , (cicloalquil C_3-C_6)-(CH₂), (cicloalquil C_3-C_6)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ o Me, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 o O(alquilo C_1-C_3), hidroxí-(cicloalquilo C_3-C_6), fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C_1-C_3), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH₂, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, o

R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C_1-C_3), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y alquilo C_1-C_3 ;

cada R^9 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O(alquilo C_1-C_6), CF₃, OCF₃, S(alquilo C_1-C_6), CN, OCH₂-fenilo, CH₂O-fenilo, NH₂, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C_1-C_6), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_1-C_6) y C(O)N(alquilo C_1-C_6)₂;

R^{10} es H.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^9 ; y

R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquil C_3-C_6)-(CH₂), (cicloalquil C_3-C_6)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl o Me, cicloalquilo C_3-C_6 , hidroxí-(cicloalquilo C_3-C_6), fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH₂, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)₂, piperidinilo y pirrolidinilo, o

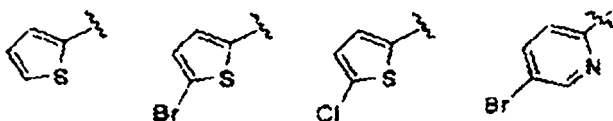
R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF₃; CH₂CF₃ y alquilo C₁-C₃;

- 5 cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S (alquilo C₁-C₆), CN, CH₃O-fenilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂.

- 10 En relación con el grupo G de la fórmula I, los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, SCH₃, OCH₂Ph y ciclopropilo. Las realizaciones ilustrativas incluyen, pero sin limitar, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-ciclopropilfenilo, 3-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo y 4-(OCH₂Ph)-fenilo.

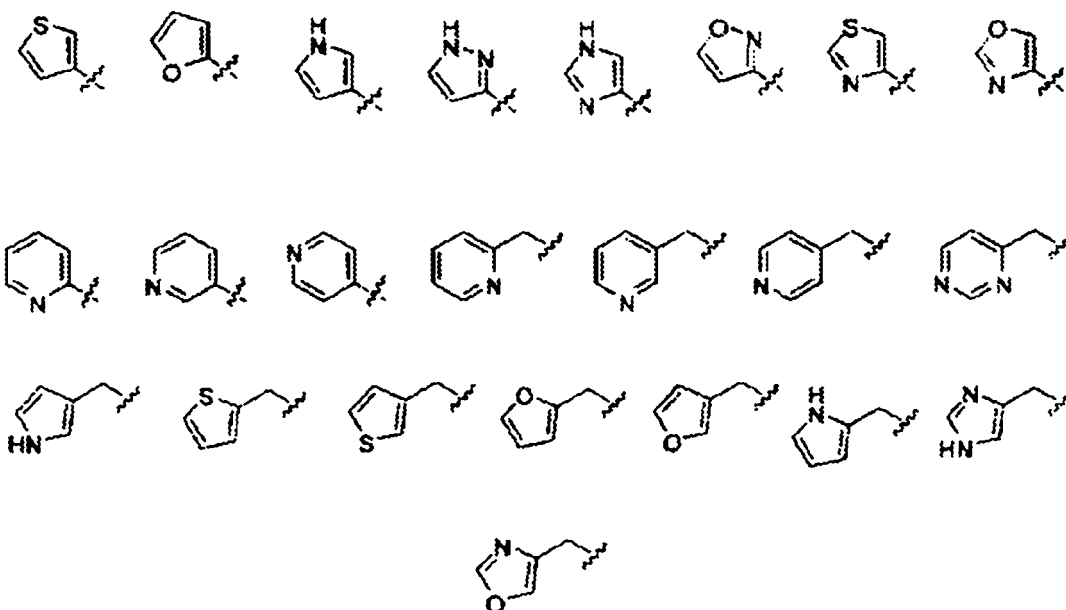
- 25 Un ejemplo adicional del grupo G de la fórmula I incluye cuando R⁹ es I. Una realización ilustrativa incluye 4-yodofenilo.

- 30 En relación con el grupo G de la fórmula I, la expresión “heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno” incluye tiofenos y piridinas opcionalmente sustituidos con halógenos. Los ejemplos particulares incluyen, pero sin limitar, las estructuras:

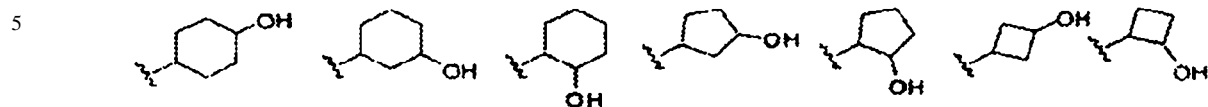


- 40 En relación con los grupos R⁶ y R⁷ en la fórmula I, la expresión “(cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)” incluye ciclopropil-CH₂, ciclobutil-CH₂, ciclopentil-CH₂ y ciclohexil-CH₂.

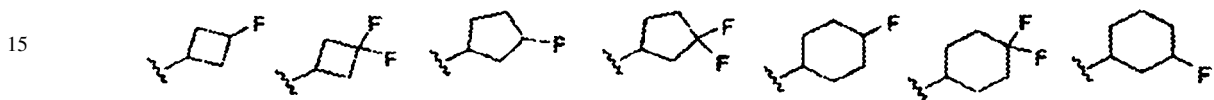
En relación con los grupos R⁶ y R⁷ de la fórmula I, el término “V-(CH₂)₀₋₁” incluye, pero sin limitar las siguientes estructuras:



En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “hidroxi-(cicloalquilo C_3 - C_6)” incluye, pero sin limitar las siguientes estructuras:



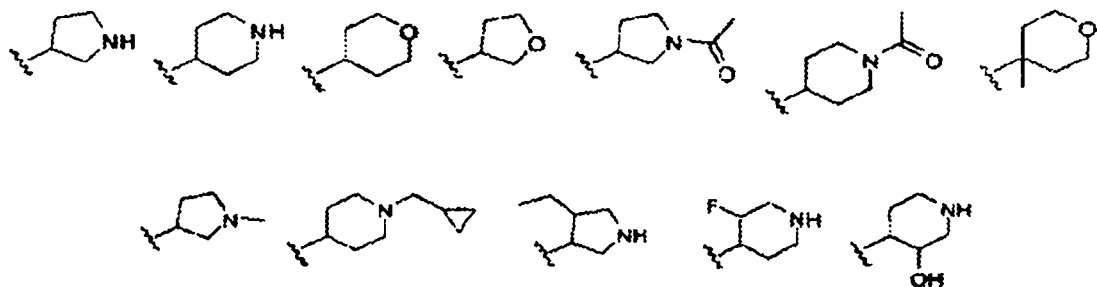
En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “fluoro-(cicloalquilo C_3 - C_6)” incluye, pero sin limitar las siguientes estructuras:



En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, OMe y CN” incluye, pero sin limitar, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OMe , CH_2CH_2OMe , $CH_2CH_2CH_2OMe$, $CH_2CH(OMe)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OMe)CH_3$, $CH_2C(OMe)(CH_3)_2$, CH_2CN , CH_2CH_2CN , $CH_2CH_2CH_2CN$, $CH_2CH(CN)CH_2$, $CH_2CH_2CH(CN)CH_3$, $CH_2C(CN)(CH_3)_2$, y similares.

En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, en algunas realizaciones el término “heteroarilo” se refiere a un heteroarilo de 5-6 miembros, que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S.

En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, en algunas realizaciones la expresión “heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1 - C_3 , ciclopropilmetilo o $C(=O)$ (alquilo C_1 - C_3)” se refiere a un heterociclo de 4-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente CH_3 o $C(=O)CH_3$. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, las estructuras:



En una realización de fórmula I, OR^2 está en la configuración (S) o (R).

En la fórmula I, R^1 es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R).

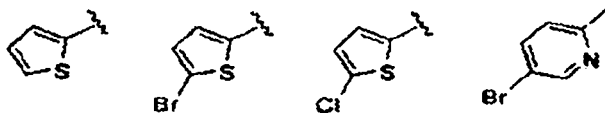
En una realización de fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, Me, Et, isopropilo, CN, CF_3 , OCF_3 , SMe, OMe y CH_2OPh . Las realizaciones ilustrativas de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 4-(OCH_2Ph)-fenilo.

En realizaciones particulares G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo o 4-metilfenilo.

En realizaciones adicionales, R⁹ puede ser I o OCH₂-fenilo.

Adicionalmente, G puede ser 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxi-
fenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 3-trifluorometoxi-4-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-fluoro-
fenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-
trifluorometil-4-fluorofenilo.

En una realización, G puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno. En
algunas realizaciones G es un tiofeno o piridina opcionalmente sustituidos con un halógeno. Las realizaciones parti-
culares incluyen:



En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser H.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser OCH₃.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂).

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂).

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser V-(CH₂)₀₋₁) en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1
a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I,
OMe, CF₃ o Me.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o O(alquilo
C₁-C₃).

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser hidroxí-(cicloalquilo C₃-C₆).

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆).

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser CH(CH₃)CH(OH)fenilo.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo
C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)CH₃. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser heterociclo de 4-6 miembros opcional-
mente sustituido con alquilo C₁-C₃ o C(=O)CH₃.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independien-
temente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo,
fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y tetrahidropiranilo. En otra
realización, R⁶ o R⁷ puede ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente se-
leccionados de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo,
imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser H.

En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 3-pentilo o CH₂-tBu (neo-
pentilo). En una realización adicional, R⁶ o R⁷ pueden ser CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH(CH₃)OH,
CH₂CH(CF₃)OH, CH₂CF₃, CH₂CH₂F, CH₂C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH(CH₃), CH₂C(=O)N(CH₃)₂, CH₂C(=O)NH(iPr),
CH₂CH₂C(=O)NH₂, CH(fenil)CH₂OH, CH(tetrahidropiranil)CH₂OH, CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), CH₂CH₂(morfolini-
lo), CH₂(tetrahidropiranilo) o CH₂CH₂(tetrahidropiranilo), o



En una realización, R^6 o R^7 son independientemente $\text{CH}(\text{isopropil})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, CH_2CN , CH_2 -fenilo.

En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser OCH_3 .

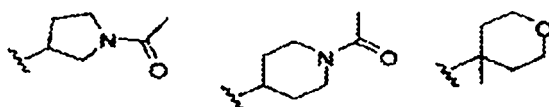
En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser CH_2 -ciclopropilo o CH_2 -ciclopentilo. En una realización adicional, R^6 o R^7 puede ser CH_2 -ciclobutilo.

En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser CH_2 -(pirid-3-ilo). En una realización adicional, R^6 o R^7 puede ser CH_2 -(pirid-2-ilo) o CH_2 -(pirid-4-ilo).

En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

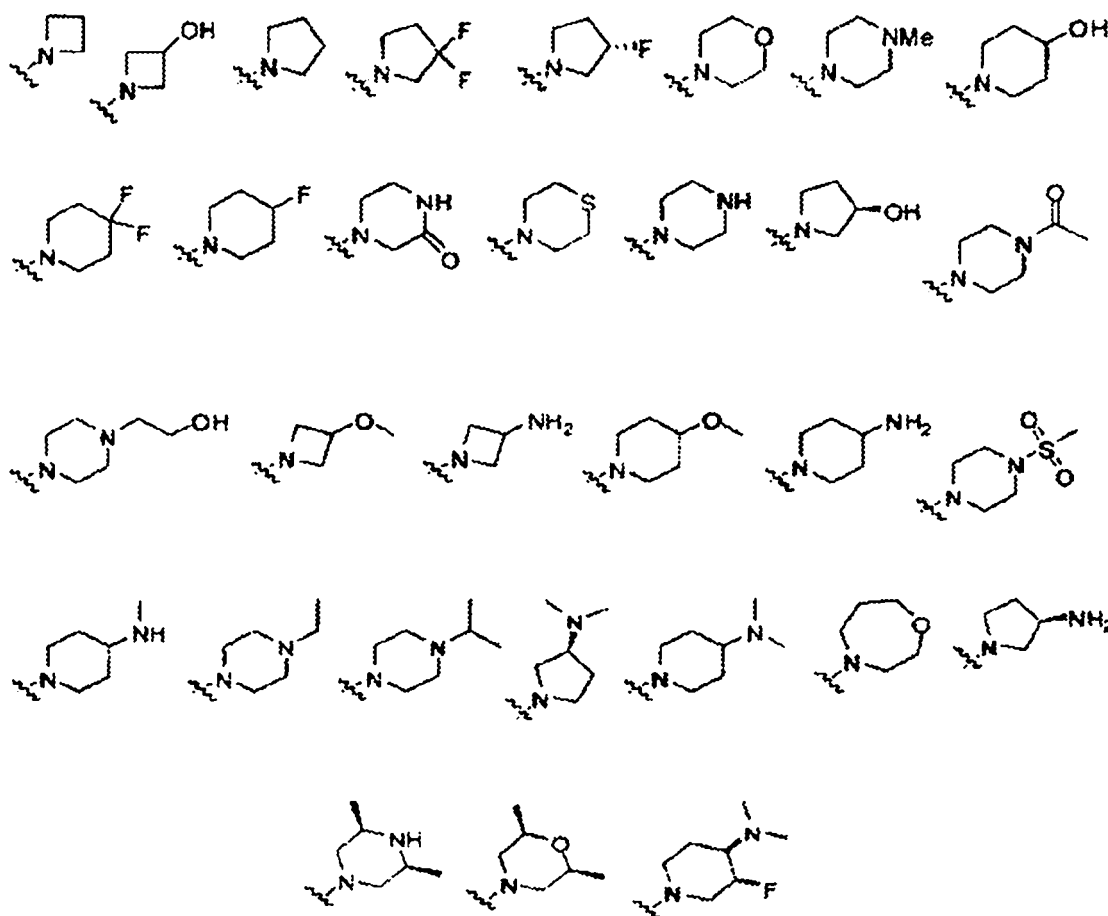
En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})$ fenilo.

En otra realización, R^6 o R^7 pueden ser pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, o

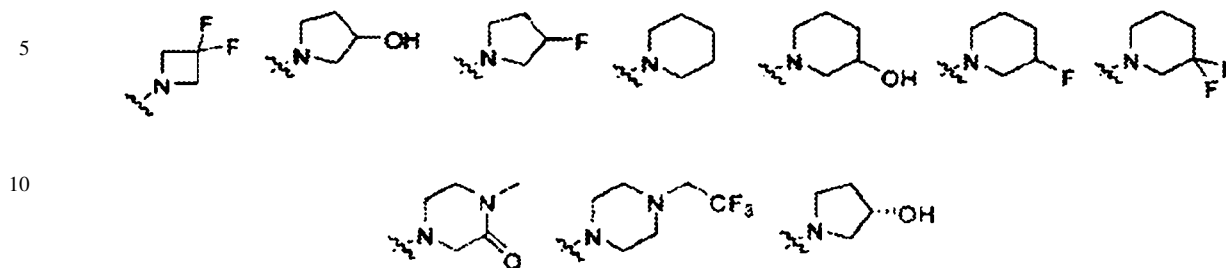


En otra realización, R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, OCH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, NH_2 , NHMe , $\text{N}(\text{Me})_2$, $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$.

En realizaciones particulares, NR^6R^7 se selecciona de las estructuras:



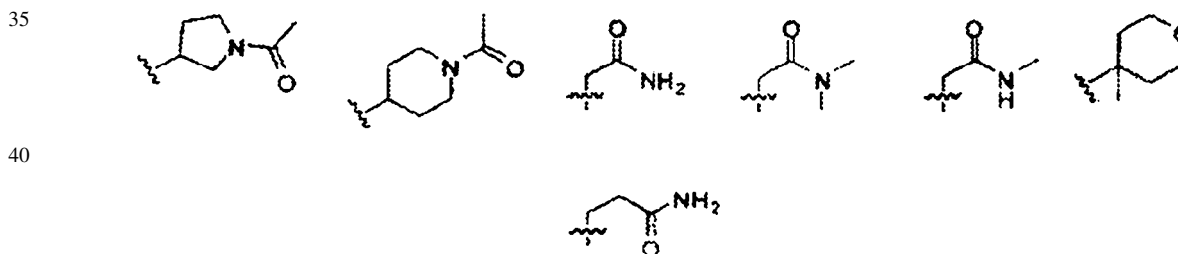
En otra realización, NR^6R^7 se selecciona de las estructuras:



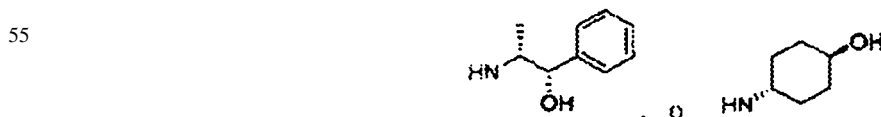
En algunas realizaciones R^6 o R^7 son independientemente H, cicloalquilo C_3-C_6 , heteroaril- (CH_2) , hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6), $CH(CH_3)CH(OH)$ fenilo o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, OMe y CN. En realizaciones particulares, R^6 o R^7 son independientemente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 3-pentilo, $CH(isopropilo)_2$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH(CH_2CH_2OH)_2$, CH_2CH_2OMe , $CH(CH_2CH_2OMe)_2$, $CH_2CH_2CH_2OMe$, CH_2CN , CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -tBu, ciclo-pentilo, ciclohexilo, CH_2 -fenilo, CH_2 -(pirid-2-ilo), CH_2 -(pirid-3-ilo), CH_2 -(pirid-4-ilo), 4-hidroxiciclohex-1-ilo o $CH(CH_3)CH(OH)$ fenilo.

En realizaciones adicionales, R^6 o R^7 pueden ser independientemente OCH_3 , cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con OCH_3 , heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con CH_3 o $C(=O)CH_3$, o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH_2 , NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

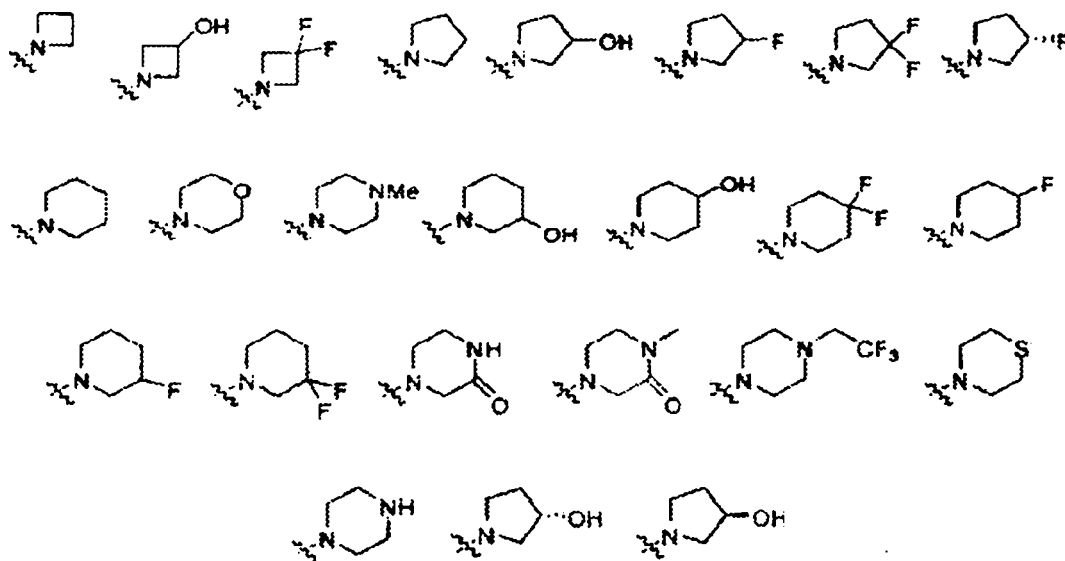
En realizaciones particulares, R^6 o R^7 pueden ser independientemente CH_2CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2 -ciclopentilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, y



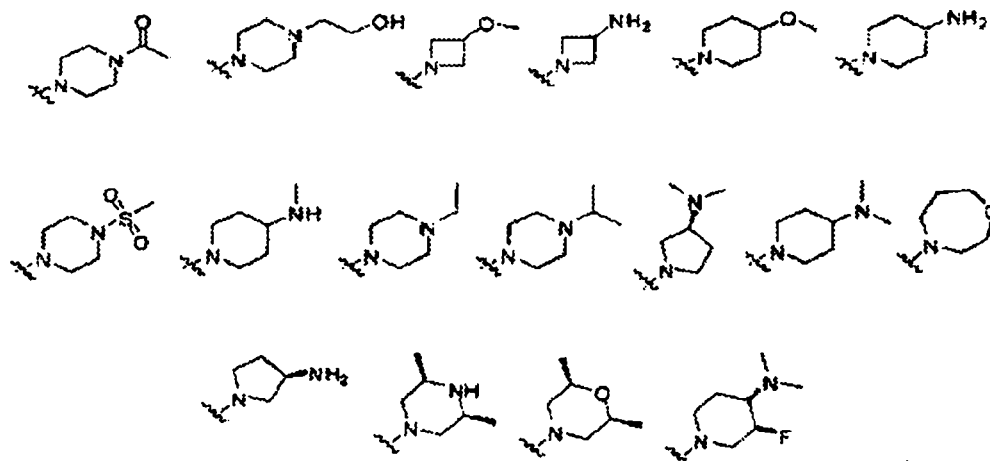
En realizaciones particulares, NR^6R^7 es NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHPr$, $NHiPr$, $NHtBu$, $NH(CH_2-tBu)$, $NH(CH_2$ -ciclopropilo), $NH(CH_2$ -ciclobutilo), NH (ciclopentilo), $NH(CH_2$ -piridilo), NH (ciclohexilol), NH (3-pentilo), $NHCH(isopropilo)_2$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CN)$, NMe_2 , $NMeEt$, $NMePr$, $NMe(iPr)$, $NMe(CH_2$ -ciclopropilo), $NMe(CH_2$ -ciclobutilo), $NMe(CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2OMe)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OMe)$, NEt_2 , $NEtPr$, $NEt(iPr)$, $NEt(CH_2$ -ciclopropilo), $NEt(CH_2$ -ciclobutilo), $NEt(CH_2CH_2OH)$, $NEt(CH_2CH_2CH_2OH)$,



En otras realizaciones, R^6 y R^7 junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y que opcionalmente tiene un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado de N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CH_2CF_3 y alquilo C_1-C_3 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperizinilo, en el que dichos anillos de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, F metilo, CH_2CF_3 y oxo. En realizaciones particulares NR^6R^7 se selecciona de las estructuras;

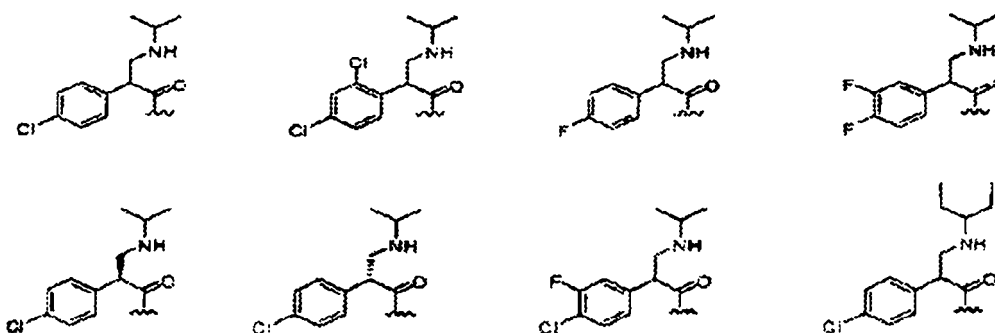


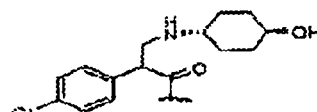
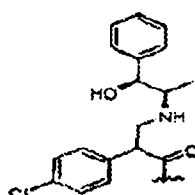
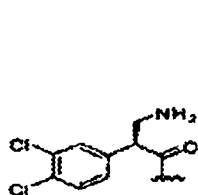
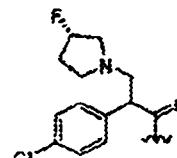
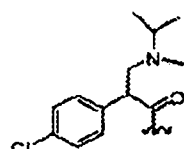
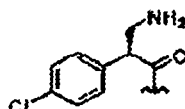
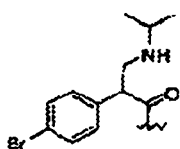
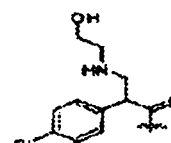
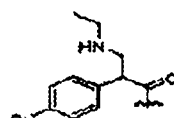
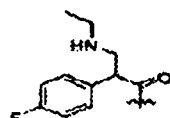
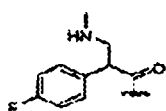
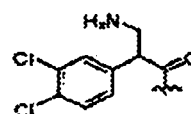
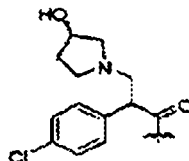
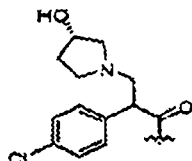
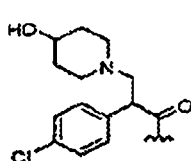
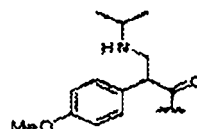
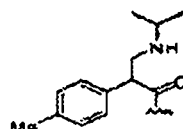
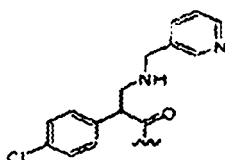
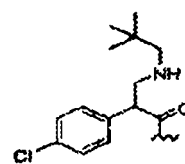
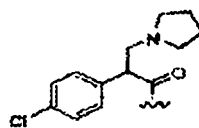
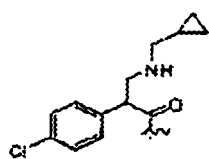
En realizaciones adicionales, R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , OCH_3 , $C(=O)CH_3$, NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$ y alquilo C_1-C_3 . En una realización particular, NR^6R^7 tiene la estructura:



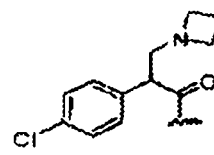
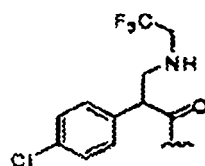
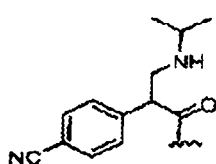
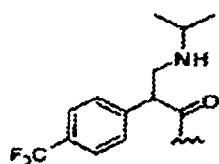
En algunas realizaciones, R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo o piperidinilo.

En realizaciones particulares, el grupo A, que es el grupo $COCH(G)CH_2NR^6R^7$, se selecciona de las fórmulas:

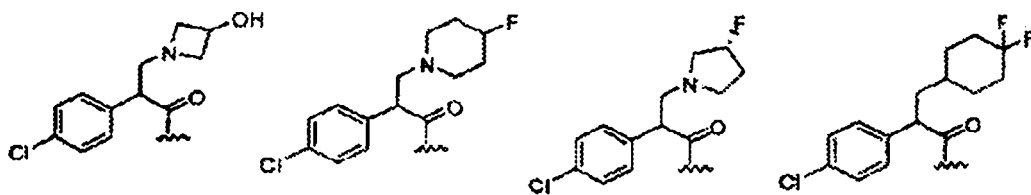




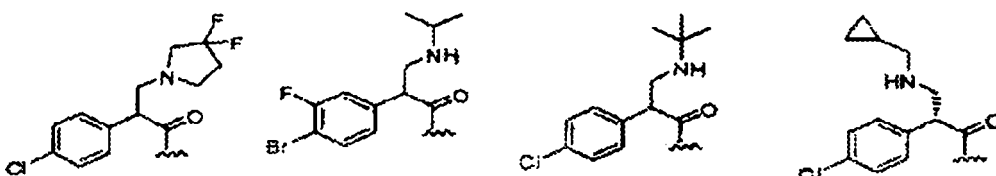
En realizaciones adicionales, el grupo A se selecciona de las fórmulas:



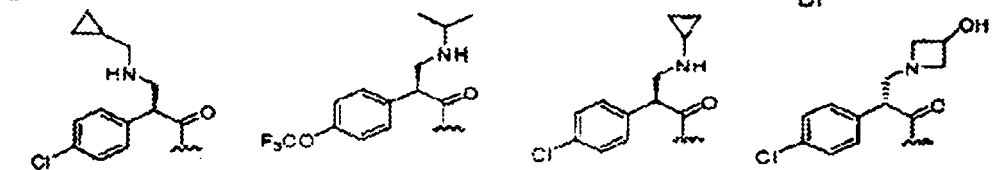
5



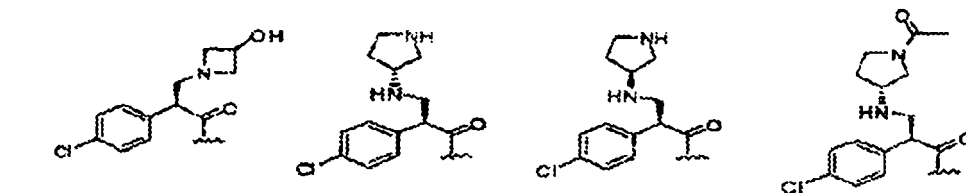
10



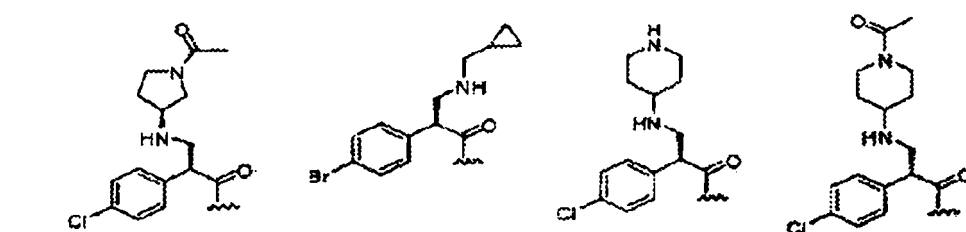
15



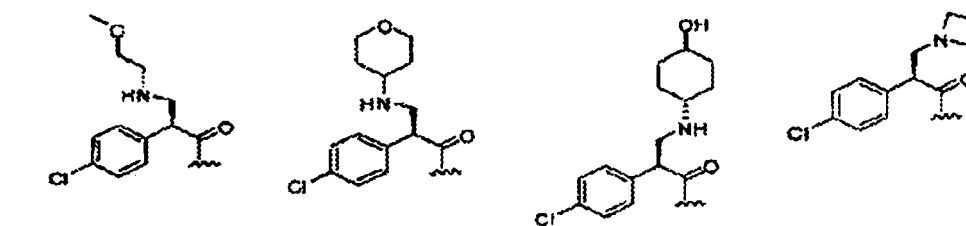
20



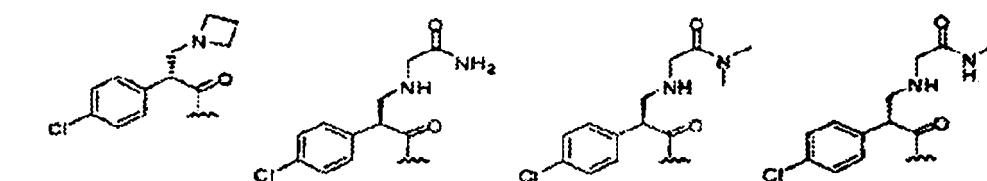
25



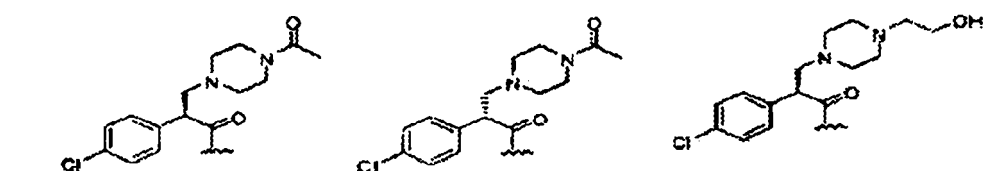
35



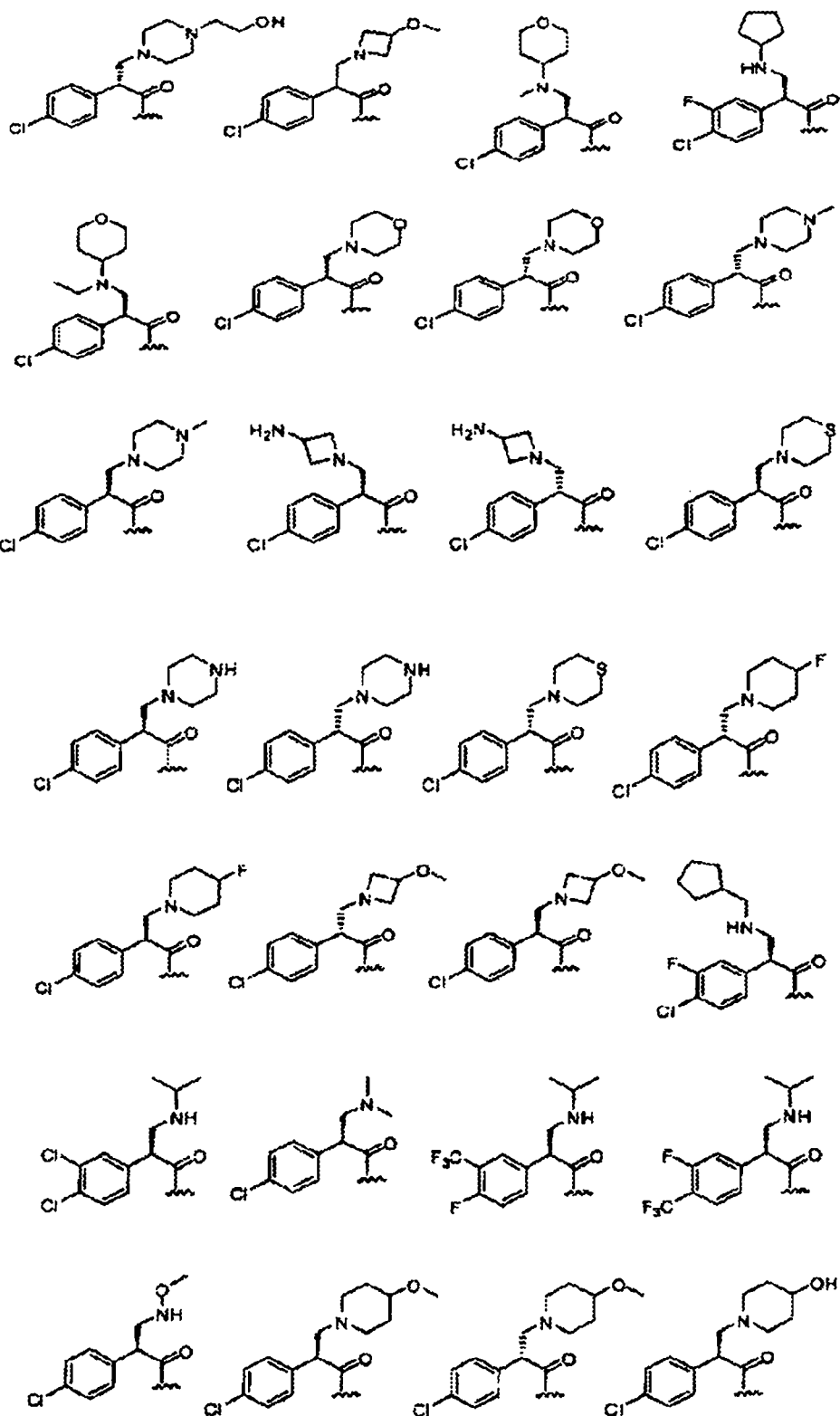
45

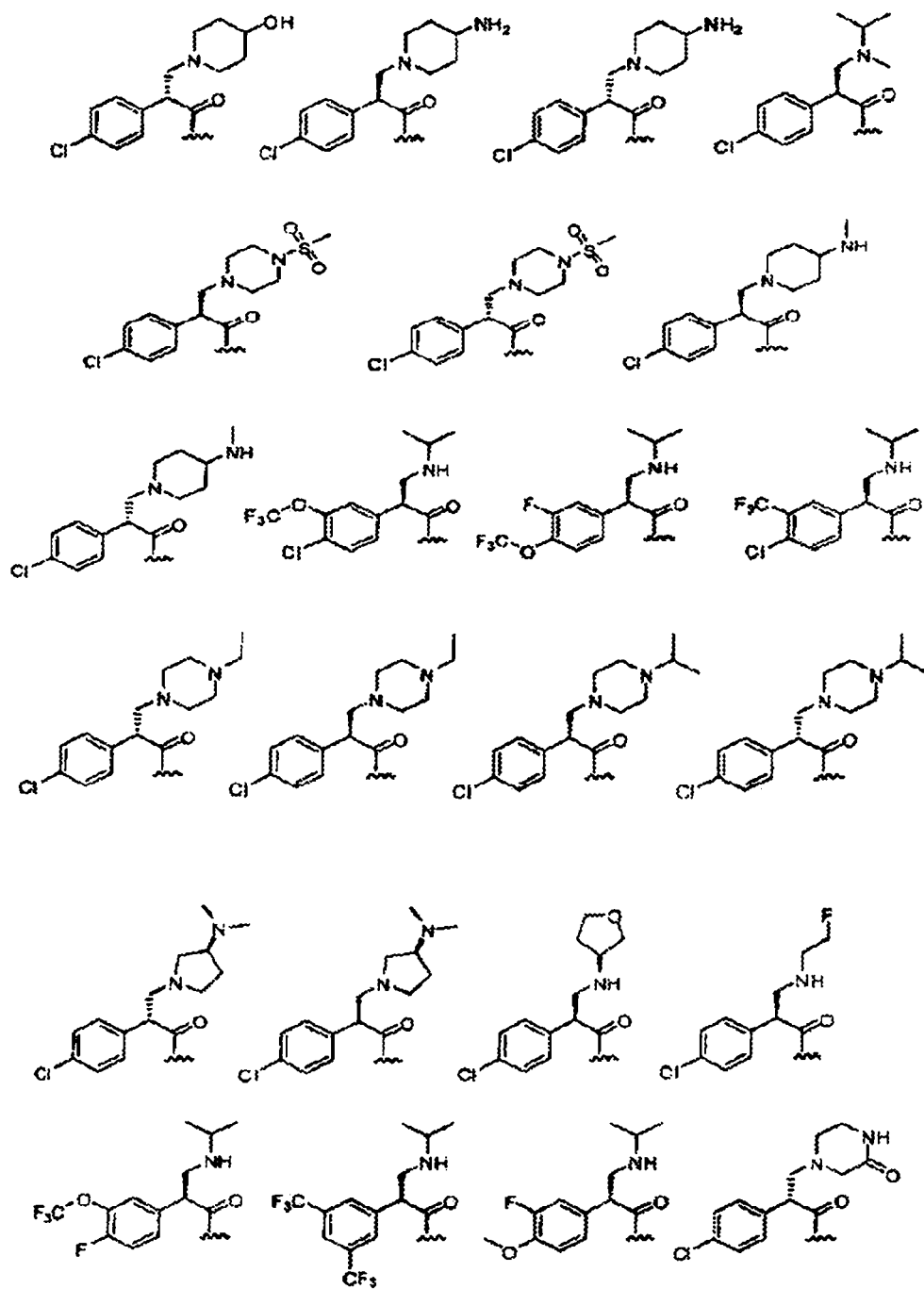


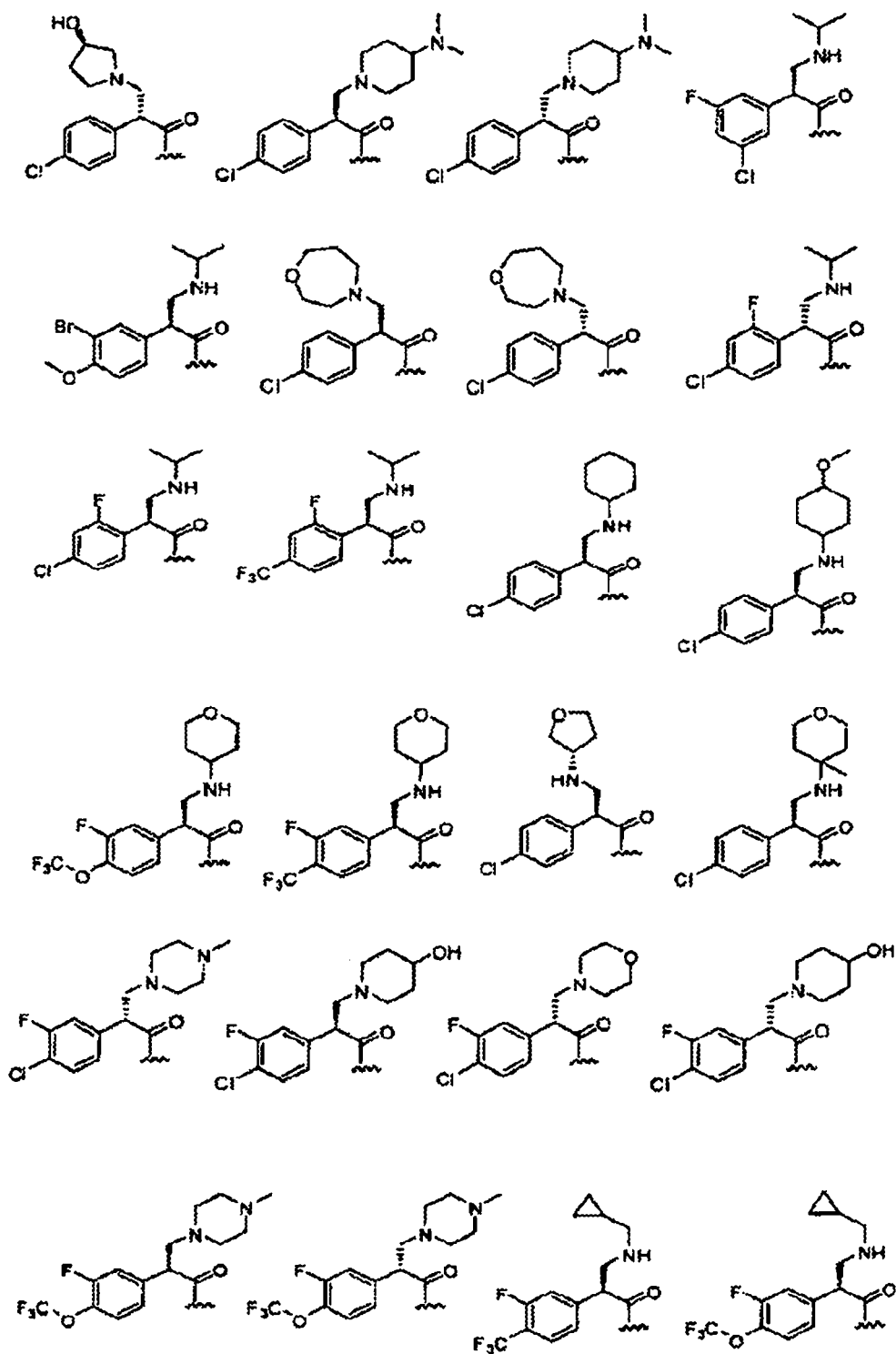
55

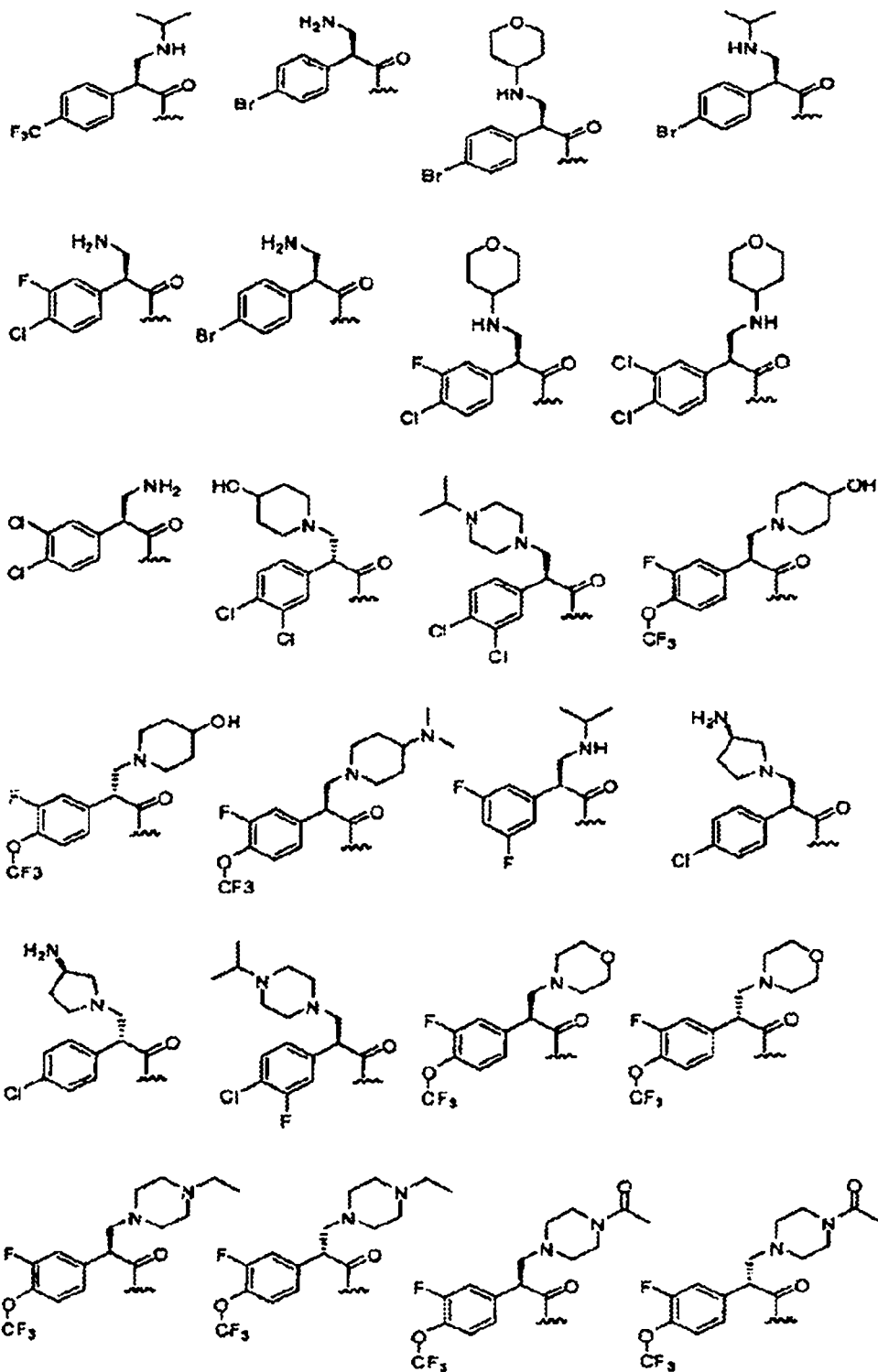


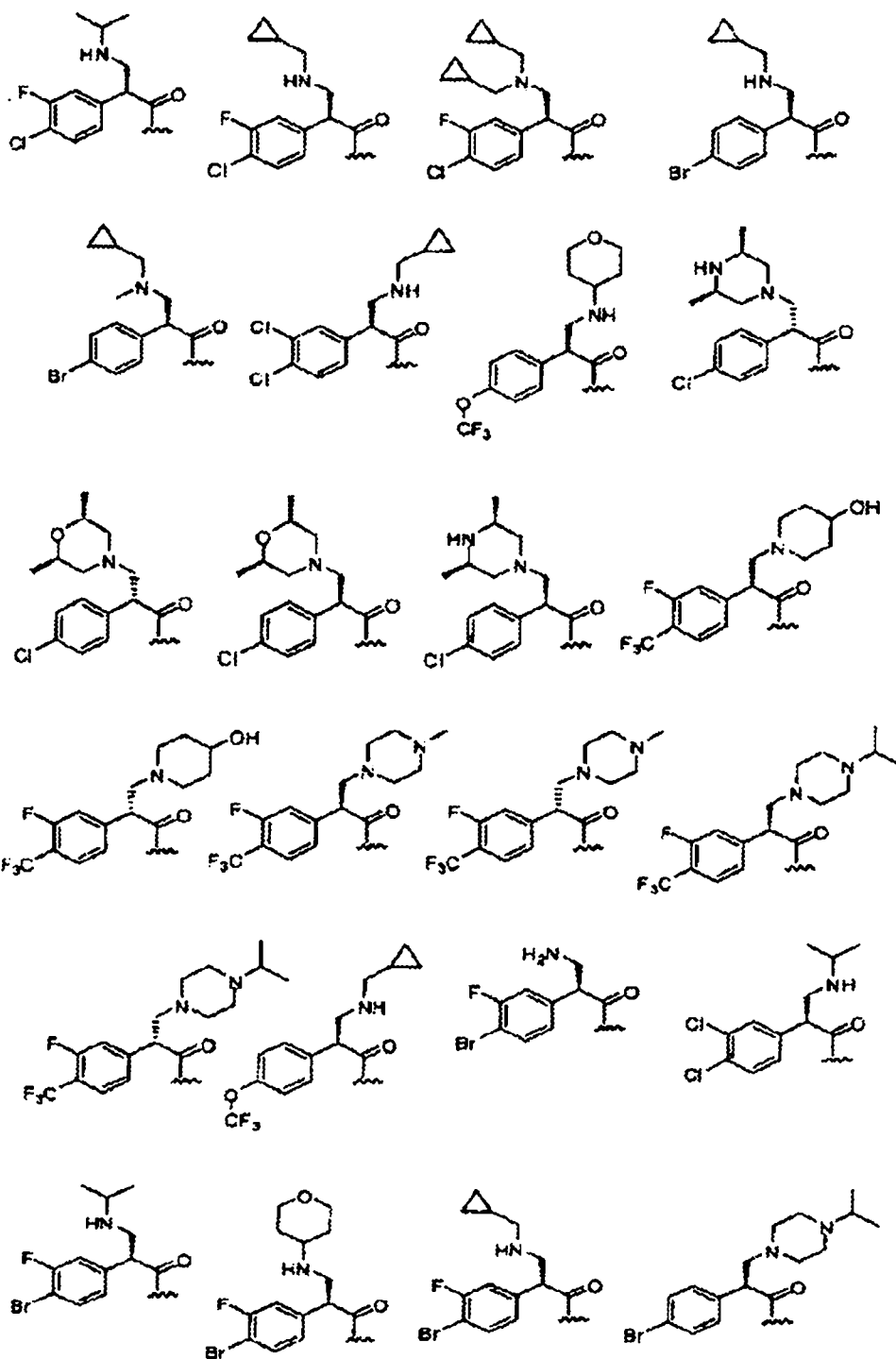
65

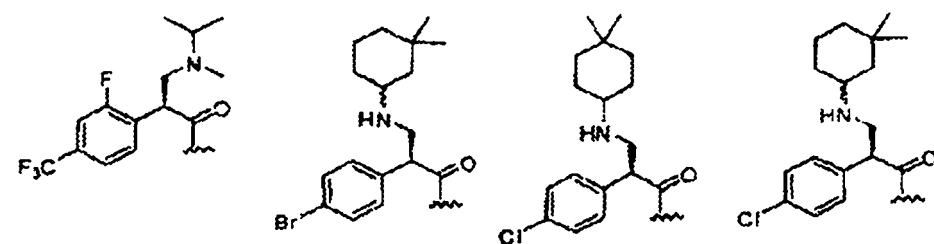
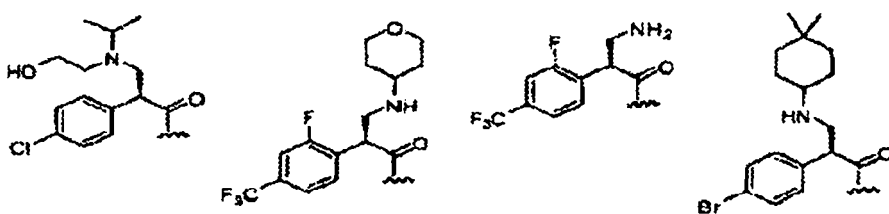
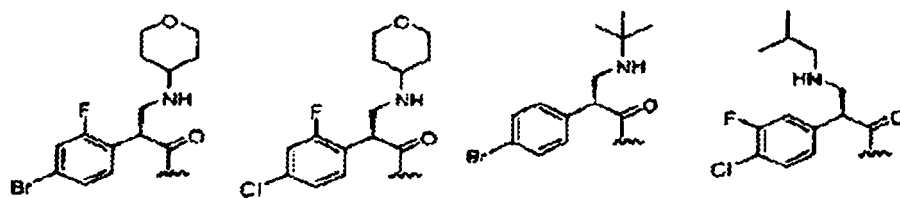
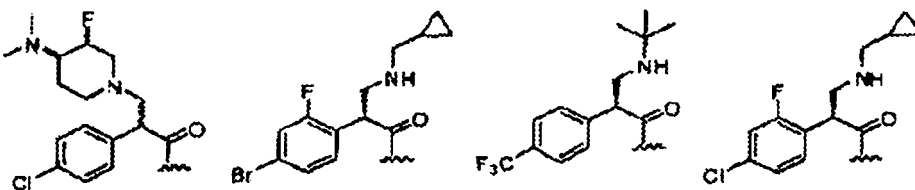
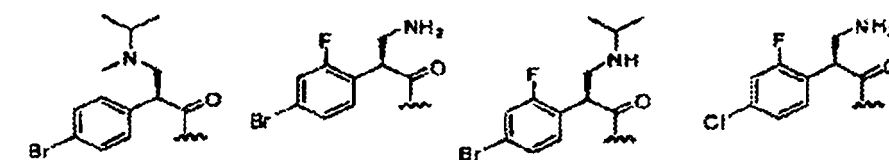
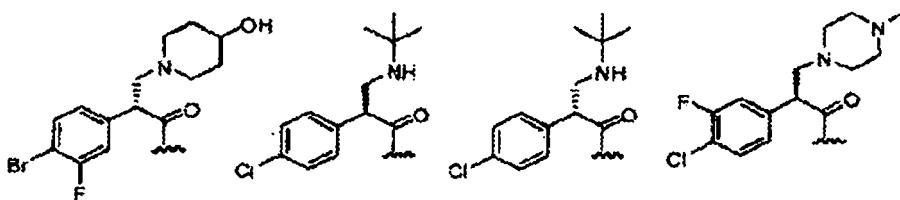
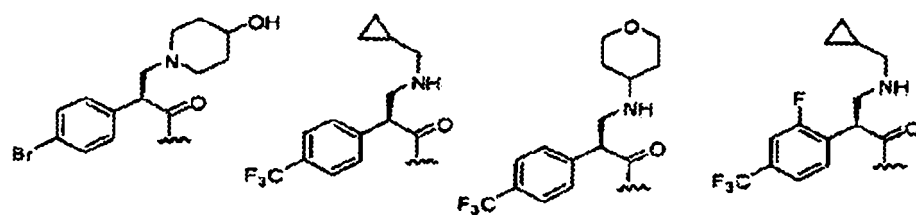




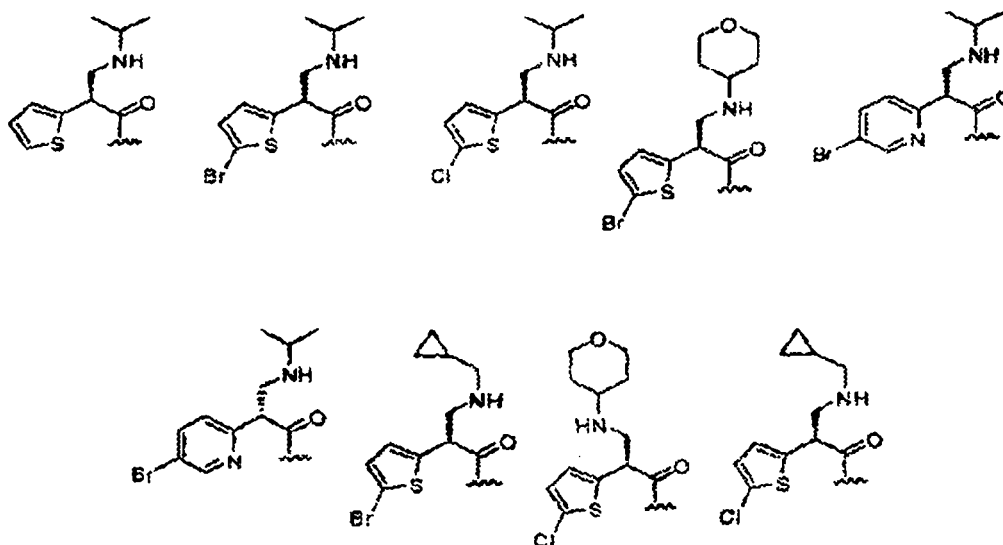




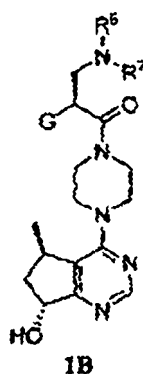




En realizaciones adicionales, el grupo A se selecciona de las fórmulas:



En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula 1B:



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

Los compuestos de esta invención puede tener uno o más centros asimétricos; por lo tanto dichos compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. Salvo que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones, se pretende que incluyan tanto los enantiómeros como los diastereoisómeros individuales, y mezclas, racémico u otra cosa, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todo dichos isómeros, incluyendo mezclas de diastereoisómeros, diastereoisómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “diastereoisómero” se refiere a una pareja de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas dichas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Las expresiones “tautómero” o forma “tautomérica” se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protón (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En las estructuras mostradas en el presente documento, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces están contemplados todos los estereoisómeros e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero está especificado y definido.

Los compuestos de fórmula I incluyen solvatos, sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

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

Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitar, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. También se puede usar el término “hidrato” para referirse a un complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

También se describen profármacos de los compuestos de fórmula I. Un “profármaco” es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis en el compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., 2, 3 ó 4) restos de aminoácidos, está unida covalentemente por un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los restos aminoácido incluyen, pero sin limitar, los 20 aminoácidos naturales designados normalmente por símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, sulfona de metionina y terc-butilglicina.

También están abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de fórmula I se puede derivatizar como una amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitar, un éster fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, como se resume en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También están incluidos los profármacos de tipo carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como los profármacos de tipo carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo tales como éteres de (aciloxi) metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitar, grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito antes, también están incluidos. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloxi(C₁-C₆)-metilo, 1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, alcoxi(C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinilo, alcanilo (C₁-C₆), α -aminoalcanilo (C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, en el que cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de eliminar un grupo hidroxilo de la forma hemiacetalica de un hidrato de carbono).

Las aminas libres de los compuestos de fórmula I también se pueden derivatizar como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pueden incorporar grupos incluyendo, pero sin limitar, grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, un profármaco se puede formar por la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o (α -aminoacil natural)-(α -aminoacilo natural), -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY)₀ Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo(C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆)aminoalquilo o -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆) amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, y col., (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 “Design and Application of Prodrugs”, de H. Bundgaard pág. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente en el presente documento por referencia.

Alternativa o adicionalmente, el compuesto de la invención puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con una serie de bases o ácido orgánicos o inorgánicos para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica, tales como las sales que incluyen, pero sin limitar, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenil-acetatos,

fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propano-sulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la invención pueden incluir mono, di o trisales en un solo compuesto.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, por tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

En algunas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, salvo que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la eficacia biológica del correspondiente ácido o base libre del compuesto especificado y no son biológicamente o de otra forma indeseables.

Los compuestos de fórmula, también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son sales necesariamente farmacéuticamente aceptables, y que se pueden usar como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o separar enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de un compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y los de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto en algunos casos pueden ser preferidos. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos en general se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos del presente documento a continuación, sustituyendo el reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

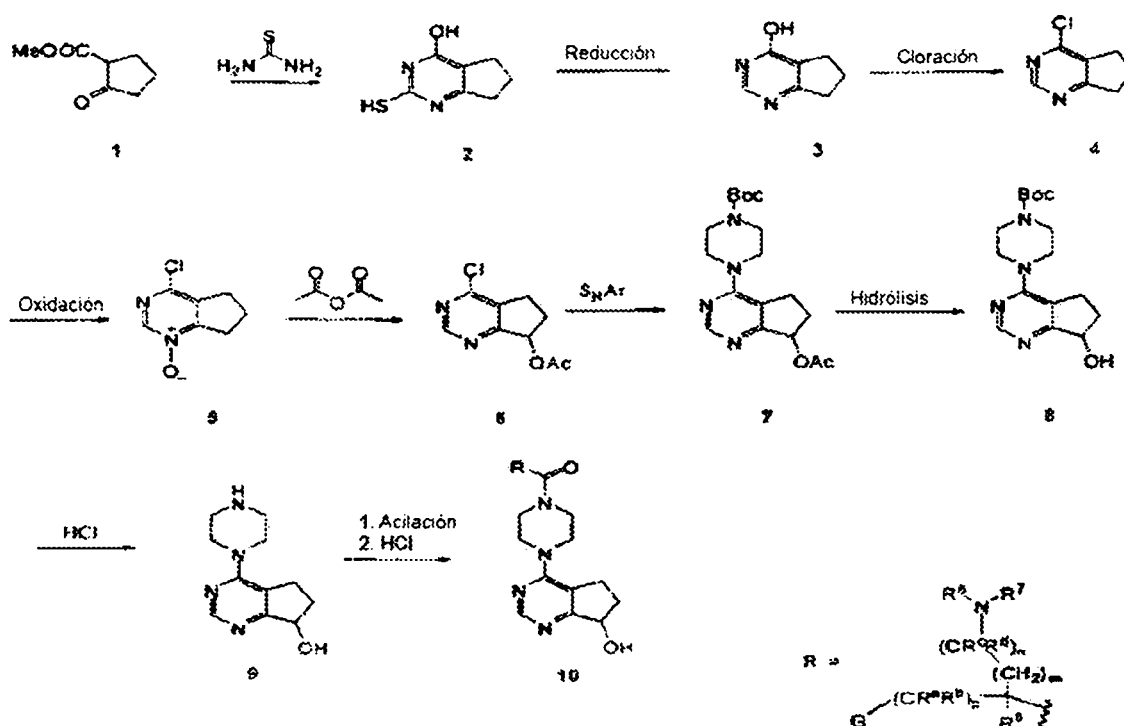
Síntesis de compuestos de fórmula I

Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, en particular a la luz de la descripción que contiene el presente documento. Los materiales de partida en general están disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son preparados fácilmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia (p. ej., preparados por procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos).

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar solos o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I se pueden preparar por un procedimiento combinatorio de "división y mezcla" o por síntesis paralelas múltiples, usando procedimientos de química en fase de disolución o en fase sólida, por procedimientos conocidos para el experto en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula I, o sales de los mismos.

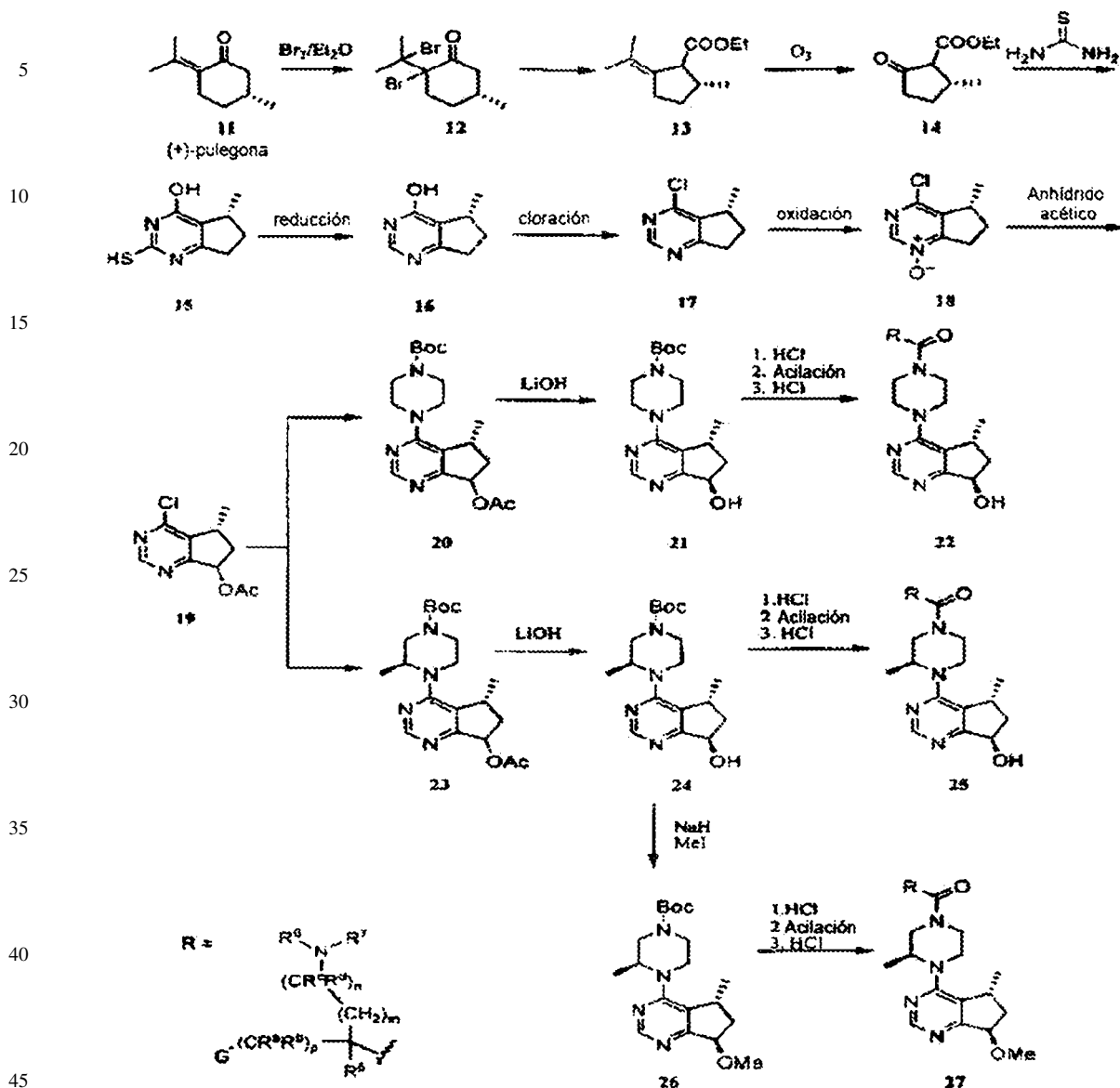
Para propósitos ilustrativos, los esquemas 1-4 y esquemas A-J muestran un procedimiento general para preparar los compuestos de la presente invención, así como compuestos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida o reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación se pueden además modificar a la luz de esta descripción usando una química convencional bien conocida para el experto en la materia.

Esquema 1



El esquema 1 muestra un procedimiento de preparación del compuesto 10 de fórmula I en la que R^1 es H, R^2 es OH y R^5 es H. La formación de la pirimidina 2 se lleva a cabo por la reacción del cetoeséster 1 con tiourea en presencia de una base tal como KOH, en un disolvente adecuado tal como etanol. Después de reducción del grupo mercapto del compuesto 2 en condiciones de reducción estándar (p. ej., Ni Raney y NH_4OH) para proporcionar el compuesto 3, la hidroxipirimidina 3 se puede clorar en condiciones estándar (p. ej., POCl_3 en DIEA/DCE) para proporcionar el compuesto 4. El compuesto 4 después se oxida en condiciones estándar (p. ej., MCPBA en un disolvente adecuado tal como CHCl_3), para dar el óxido de pirimidina 5. El tratamiento del óxido de pirimidina 5 con anhídrido acético da el producto de transposición 6. El compuesto 7 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto 6 con una piperidina sustituida de forma adecuada en condiciones de reacción estándar para la $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ para proporcionar el compuesto 7. El compuesto 7 se hidroliza para proporcionar el compuesto 8, que después se desprotege para dar el compuesto intermedio 9. La acilación de la piperazinil-ciclopenta[d]pirimidina 9 con un aminoácido adecuado en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, seguido de desprotección si es necesario, da el compuesto 10 de fórmula I.

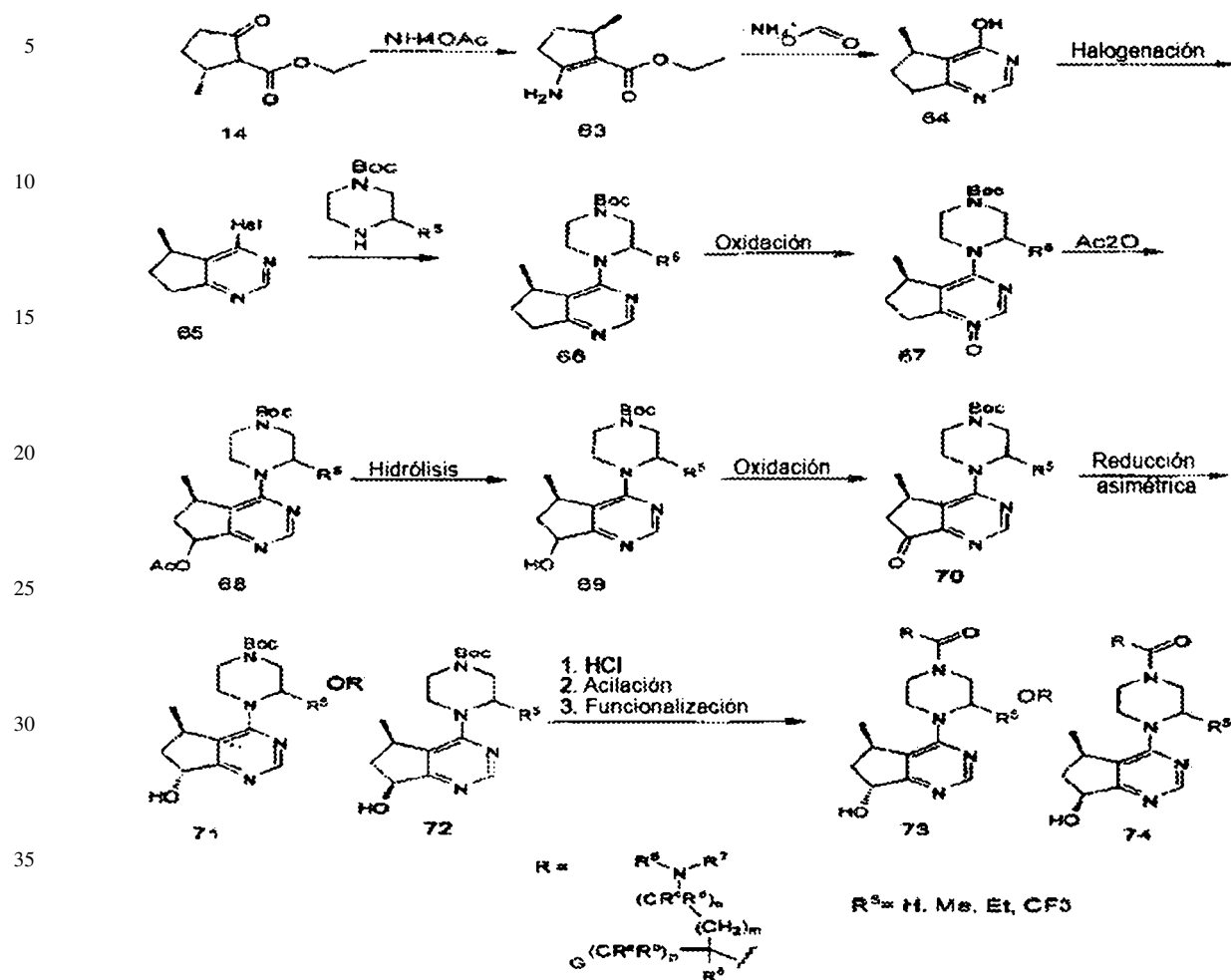
Esquema 2



El esquema 2 muestra un procedimiento de preparación de los compuestos 22, 25 y 27 de fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^5 son metilo. De acuerdo con el esquema 2, la bromación de la (+)-pulegona 11 con bromo da el dibromuro 12. El tratamiento del dibromuro 12 con una base tal como etóxido sódico proporciona el pulegenato 13. La ozonólisis del pulegenato 13 da el cetoéster 14. El tratamiento del cetoéster 14 con tiourea en presencia de una base tal como KOH en etanol, seguido de reducción del grupo mercapto en condiciones estándar (p. ej., catalizador de Ni Raney en amoníaco) proporciona la hidroxipirimidina 16. La cloración de la hidroxipirimidina 16 en condiciones estándar (p. ej., POCl_3) proporciona la 4-cloropirimidina 17. La oxidación de la 4-cloropirimidina 17 con un agente oxidante tal como MCPBA o peróxido de hidrógeno proporciona el N-óxido 18. La transposición del N-óxido 18 con anhídrido acético da el compuesto intermedio 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con la piperazina deseada de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 1 para proporcionar el compuesto 20, en el que R^5 es H y 23 en el que R^5 es Me. Los compuestos 20 y 23 se someten a separación quiral usando HPLC con fase estacionaria quiral y después se hidrolizan tras tratamiento con una base tal como hidróxido de litio para proporcionar los compuestos 21 y 24, respectivamente. Después de desprotección, los compuestos 21 y 24 se hacen reaccionar con el aminoácido adecuado para proporcionar los compuestos 22 y 25, respectivamente.

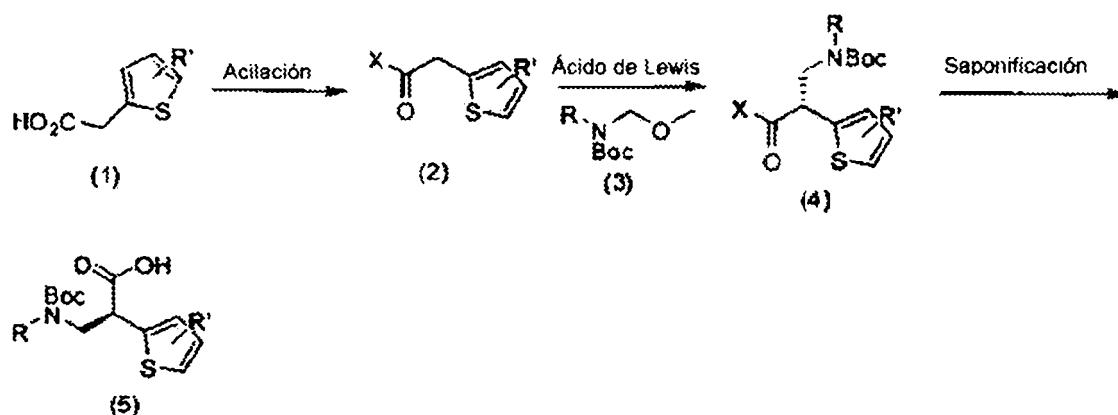
Alternativamente, el grupo 7-hidroxi del compuesto 24 se puede alquilar con un reactivo de alquilación tal como haluro de alquilo en presencia de una base tal como NaH o KOH para proporcionar el compuesto 26 en el que R^2 es Me. Después de desprotección, se hace reaccionar el compuesto 26 con el aminoácido adecuado para proporcionar el compuesto 27.

Esquema 3



El esquema 3 muestra un procedimiento alternativo para preparar los compuestos 73 y 74. De acuerdo con el esquema 3, la aminación de 14 usando un síntón de amoniaco da el compuesto 63. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato amónico en presencia de formamida a 50°C-250°C y/o alta presión, da la unidad bicíclica 64. La activación de 64 usando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂ da la pirimidina activada 65. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C da la piperidina 66. La oxidación usando, por ejemplo, ácido m-cloroperoxibenzoico ("MCPBA" o "m-CPBA") u Oxone® de -20°C a 50°C da el N-óxido 67. El tratamiento con un agente acilante (p. ej., anhídrido acético) seguido de calentamiento (de 40°C a 200°C) produce la transposición para dar 68. La hidrólisis usando, por ejemplo, LiOH o NaOH de 0°C a 50°C da el alcohol 69. La oxidación usando, por ejemplo, condiciones de Swern, MnO₄ o complejo de piridina-SO₃ a las temperaturas adecuadas, da la cetona 70. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador CBS o un agente de reducción tipo borohidruro en presencia de un ligando quiral da lugar a la estereoquímica (R) o la (S) en el alcohol 71 ó 72. Alternativamente, se podría usar un agente de reducción no quiral (p. ej., H₂, Pd/C), dejando que el grupo metilo en la unidad de ciclopentano proporcione la selectividad facial y finalmente la diastereoselectividad. Si la reducción da una diastereoselectividad más baja, se podrían separar los diastereoisómeros por (por ejemplo) cromatografía, cristalización o derivación. Finalmente, la desprotección del grupo Boc usando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, acilación usando un aminoácido funcionalizado de forma adecuada y funcionalización final de la amina de este aminoácido (p. ej., eliminación de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir sustituyentes nuevos) da lugar a los compuestos finales 73 y 74.

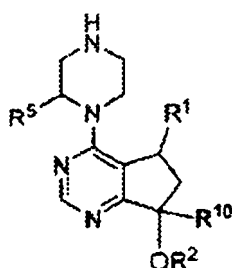
Esquema 4



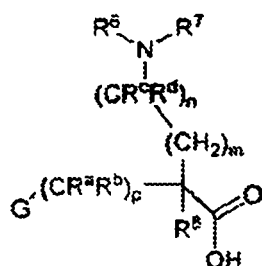
La introducción de un auxiliar quiral (p. ej., oxazolidinona de Evans, etc.) en el compuesto 1 se puede llevar a cabo por procedimientos de acilación estándar para dar el conjugado 2. Por ejemplo, el tratamiento del ácido con un agente activante (p. ej. COCl_2) o formación de anhídrido mixto (p. ej., cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo) en presencia de una base amina de -20°C a 100°C , seguido de tratamiento con el auxiliar quiral adecuado (X) da el compuesto 2. La estereoquímica y la elección del auxiliar quiral pueden determinar la estereoquímica del centro quiral recién creado y la diastereoselectividad. El tratamiento del compuesto 2 con un ácido de Lewis (p. ej. TiCl_4) a baja temperatura (p. ej., de -20°C a -100°C) y una base amina (p. ej., base de Hunig) seguido del uso de un precursor de ion iminio adecuadamente sustituido 3 a baja temperatura, da lugar al compuesto 4. Se puede esperar que la temperatura, el ácido de Lewis y el auxiliar quiral influyan todos en la diastereoselectividad del aducto de adición. Finalmente, la saponificación en condiciones suaves (p. ej., $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ de -10°C a 30°C) da lugar al ácido deseado 5.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula:

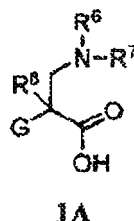


en la que R^1 , R^2 , R^5 y R^{10} son como se definen en el presente documento, con un aminoácido que tiene la fórmula:



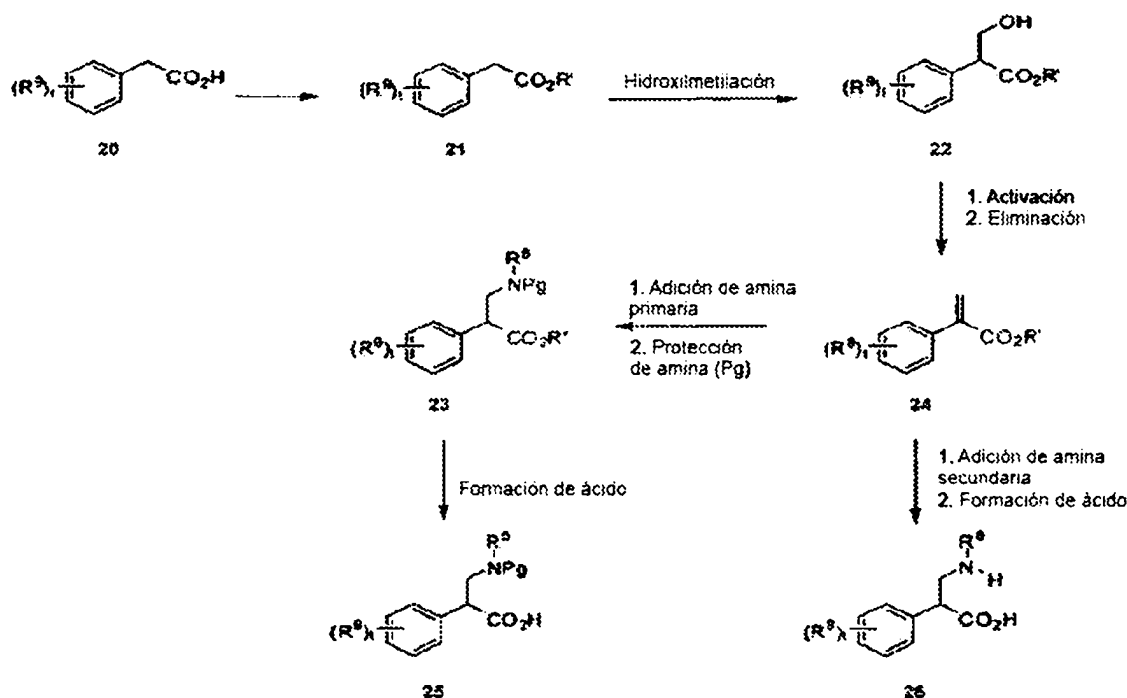
en la que R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , G , m , n y p son como se definen en el presente documento.

Los aminoácidos usados en la síntesis de los compuestos de fórmula I como se ilustra en los esquemas 1-4 y en los ejemplos, están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En especial, los aminoácidos usados para preparar los compuestos de fórmula I son aminoácidos de β -fenilglicilina que tienen la fórmula 1A.



Los procedimientos para preparar los aminoácidos de fórmula 1A se muestran en los esquemas A-J.

Esquema A



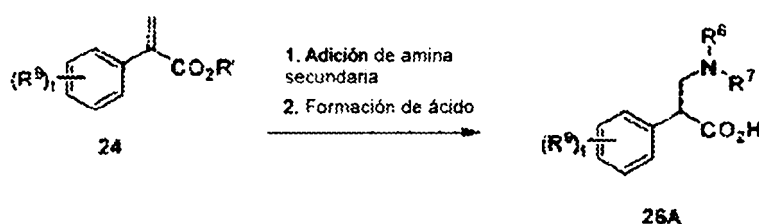
El esquema A ilustra un procedimiento de preparación de los aminoácidos de β -fenilglicina opcionalmente sustituidos 25 y 26 de fórmula 1A, en la que R^8 es H, y R^6 y R^9 son como se definen en el presente documento, t es de 0 a 4, y R^7 es H o un grupo protector de amina. De acuerdo con el esquema A, el ácido 20 se convierte en un éster 21 en el que R^7 es alquilo, usando condiciones estándar como tratamiento con un alcohol adecuado (p. ej., MeOH) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como H_2SO_4 concentrado o un agente de acoplamiento tal como DCC/DMAP; o alternatively, por tratamiento con un electrófilo adecuado (p. ej., MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base tal como NEt_3 /DMAP a una temperatura adecuada (p. ej., de $-20^\circ C$ a $100^\circ C$). La elección adecuada del éster se determina por las condiciones necesarias para volver a formar el ácido al final de la síntesis, habiendo listados muchos ejemplos y condiciones adecuados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene and Wuts, Wiley-Interscience, 3ª Edición, Capítulo 5. La introducción del grupo metilo para proporcionar el compuesto 22 se puede realizar por tratamiento con un aldehído adecuado (p. ej., formaldehído) en presencia de una base tal como NaOEt a una temperatura adecuada (p. ej., de $-20^\circ C$ a temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto 22 para formar un grupo saliente (p. ej., mesilato, tosilato, haluro) se puede llevar a cabo por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de exceso de base tal como NEt_3 , DIPEA o DBU, a una temperatura adecuada (p. ej., de $-20^\circ C$ a temperatura ambiente). En muchos casos la olefina 24 se puede aislar directamente de este procedimiento, en otros casos calentando (de $30^\circ C$ a $100^\circ C$) o puede ser necesaria base adicional (p. ej. DBU en el caso del haluro) para completar la eliminación para proporcionar el compuesto 24. La olefina activada 22 se puede tratar con la amina primaria deseada (p. ej., etilamina) en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada (p. ej., de $-20^\circ C$ a temperatura de reflujo) para generar el aminoéster intermedio. En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede ser necesario el calentamiento (p. ej., 30 - $240^\circ C$ en un tubo cerrado) o procedimientos químicos con microondas. La

protección del grupo amina (por ejemplo como grupo Boc) se puede llevar a cabo usando Boc_2O en condiciones estándar para proporcionar el compuesto 23, en el que Pg es un grupo protector. Alternativamente, se pueden usar grupos protectores, y hay numerosos ejemplos adecuados listados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene and Wuts, Wiley-Interscience, 3ª Edición, Capítulo 7. La saponificación del éster 23 para formar el aminoácido protegido 25 se puede llevar a cabo usando condiciones adecuadas para el éster (p. ej., LiOH acuoso para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo).

Alternativamente, la olefina activada 24 se puede tratar como una amina secundaria (p. ej., dietilamina) en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada (p. ej., de -20°C a temperatura de reflujo) para generar el aminoéster intermedio (no se muestra). En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede ser necesario el calentamiento (p. ej., $30-240^\circ\text{C}$ en un tubo cerrado) o procedimientos químicos con microondas. La saponificación del éster para formar el aminoácido 26 se puede llevar a cabo usando condiciones adecuadas para el éster (p. ej., LiOH acuoso para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo, etc.).

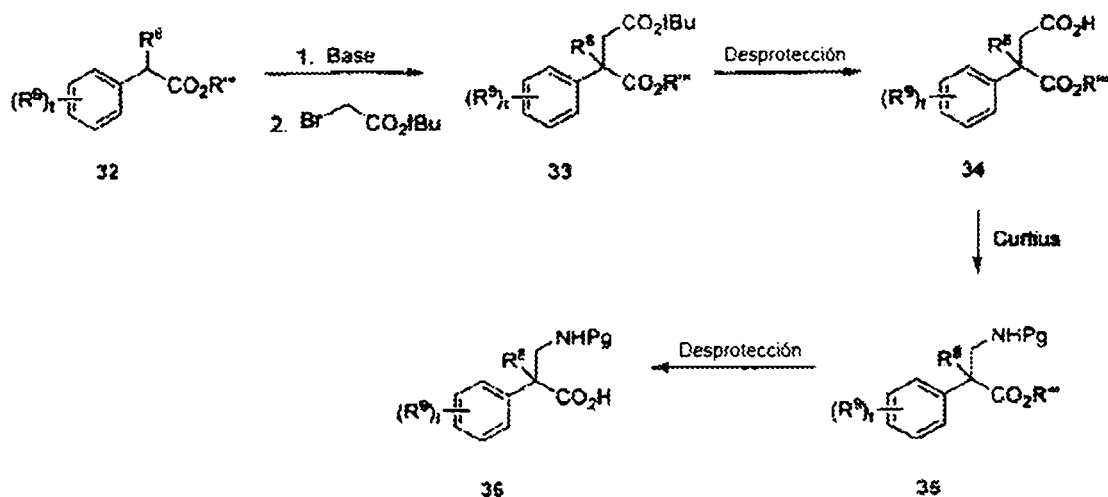
En una alternativa al esquema A, Pg se puede sustituir por R^7 en los compuestos 23 y 25.

Esquema A1



El esquema A1 muestra una alternativa al esquema A, en el que se hace reaccionar la olefina activada 24 para formar el aminoácido 26A.

Esquema C

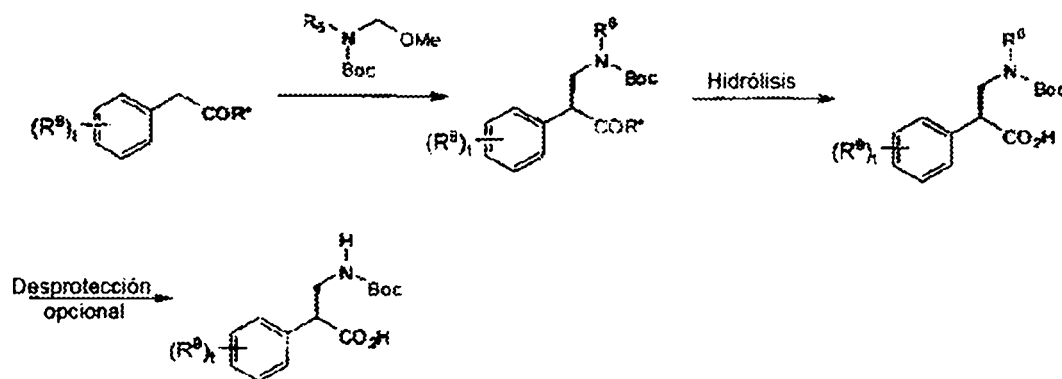


El esquema C muestra un procedimiento de preparación de los aminoácidos de β -fenilglicina opcionalmente sustituidos 36 de fórmula 1A, en la que R^8 es metilo, R^7 es un grupo protector de amina, t es de 0 a 4, y R^9 es como se define en el presente documento. El éster 32, en el que $\text{R}^{7'}$ es alquilo, se puede tratar con una base (p. ej., NaOt-Bu) a una temperatura adecuada (p. ej., de 0°C a temperatura de reflujo) para formar el anión, seguido de la adición de un electrófilo (p. ej., 2-bromoacetato de terc-butilo) a una temperatura adecuada (p. ej., de -78°C a temperatura ambiente), para dar el éster homólogo 33. La saponificación del éster de t-butilo del compuesto 33 usando un ácido adecuado tal como TFA o HCl a una temperatura adecuada (p. ej., de 0°C a temperatura de reflujo) proporciona el compuesto 34. Una transposición de Curtius del compuesto 34 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como NEt_3 a una temperatura adecuada (p. ej., de 0°C a temperatura de reflujo), seguido de tratamiento del compuesto intermedio reactivo con un alcohol (p. ej., t-BuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (p. ej., SnCl_2) a una temperatura más alta (p. ej., $40-200^\circ\text{C}$) proporciona el compuesto 35, en el que Pg es un grupo protector de amina. La elección del alcohol usado para preparar el compuesto 35 determina el grupo protector de la amina (p. ej., t-BuOH proporciona la Boc-amina). La desprotección del grupo éster del compuesto 35 usando condiciones estándar (p. ej., con LiOH cuando el grupo protector es un éster de metilo, hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) da el compuesto ácido 36.

En una alternativa al esquema C, R^8 puede ser metilo, H o F.

En otra alternativa al esquema C, Pg se puede sustituir por R^7 en los compuestos 35 y 36.

Esquema J



Se puede preparar cualquiera de los enantiómeros de los b-aminoácidos usando un procedimiento tal como el mostrado en el esquema J. Un 2-fenilacetato acoplado con un auxiliar quiral adecuado (R^*) (por ejemplo, un auxiliar de Evans o una sultama) con la estereoquímica adecuada para generar la química deseada en la posición b del aminoácido, se puede tratar con una imina o sintón de ión iminio (p. ej., preparado *in situ* por la presencia de un ácido de Lewis (p. ej., $TiCl_4$) y una alcoximetanamina adecuadamente sustituida o N-(alcoximetil)amida/carbamato de $-100^\circ C$ a $50^\circ C$). La adición asimétrica puede necesitar la presencia de ácidos de Lewis (p. ej., $TiCl_4$), bases aminas (p. ej., base de Hunig) y temperaturas inferiores (p. ej., de $-100^\circ C$ a $0^\circ C$) para generar los mejores niveles de inducción estereoquímica. Si el e.d. es menor del requerido, los diastereoisómeros separados se pueden separar en esta etapa por (por ejemplo) cromatografía o cristalización. La escisión del auxiliar quiral, usando métodos conocidos para escindir el auxiliar elegido (p. ej. $LiOH/H_2O_2$ de $-50^\circ C$ a $50^\circ C$ para el auxiliar de Evans), conduce entonces al b-aminoácido N-protégido deseado, con la estereoquímica deseada en la posición b. Además, si R^6 también es un grupo protector (p. ej., 2,4-dimetoxibencilo), se pueden eliminar en presencia del grupo Boc (p. ej., hidrogenación o DDQ, etc.) para dar el Boc-aminoácido, el cual tras eliminación del grupo Boc proporcionaría la amina primaria, que se puede funcionalizar más por alquilación, acilación o aminación reductora (sea antes o después del acoplamiento con la unidad de pirimidina-piperazina).

Cuando se preparan los compuestos de fórmula I, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales remotos (p. ej., aminas primarias o secundarias, etc.) de compuestos intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo un funcional remoto y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NN-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección la determinará fácilmente el experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

Procedimientos de separación

En cualquiera de los procedimientos sintéticos para preparar los compuestos de fórmula I, puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno de otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas comunes en la materia. Normalmente, dichas separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar una serie de procedimientos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; procedimientos y aparatos de cromatografía de líquidos de alta, media y baja presión; procedimientos analíticos de pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía en capa gruesa o fina preparativa, así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina de escala pequeña.

Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse o convertir de otra forma en separable un producto deseado, el material de partida sin reaccionar, un subproducto de reacción, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, y bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, agentes de quelación selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los procedimientos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción de múltiples fases, y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para el experto en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (p. ej., un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (p. ej., por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

Un solo estereoisómero, p. ej., un enantiómero, que carece sustancialmente de su estereoisómero, se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diastereoisómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.*, (1975) 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoisómeras iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada o por otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoisómeros con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase, "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

En el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereoisómeras por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan un grupo funcional ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoisómeras por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar la formación de las sales diastereoisómeras.

Alternativamente, por el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja de diastereoisómeros (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoisómeros se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereoisómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica formar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, p. ej., cloroformiato de (-)-metilo en presencia de una base, o éster de Mosher, fenilacetato de α -metoxi- α -(trifluorometilo) (Jacob III. *J. Org. Chem.*, (1982) 47:4165), de la mezcla racémica y analizar en el espectro de RMN de ^1H la presencia de los dos diastereoisómeros o enantiómeros atropoisómeros. Los diastereoisómeros estables de compuestos atropoisómeros se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisómeras (documento WO 96/15111). Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, *J. of Chromatogr.*, (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

Procedimientos de tratamiento con compuestos de fórmula I

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por la modulación o regulación de las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble. Las afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero sin limitar, enfermedades y trastornos inflamatorios, cardiovasculares hiperproliferativos, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas; (3) Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma

ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma celular transitorio, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumor de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervicouterino, displasia cervicouterina pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa y teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rabdomyosarcoma embrionario], trompas de falopio (carcinoma); (9) Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; (12) Mama: metástasis de mama; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavidad oral; (15) Leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros incluyendo enfermedades metastásicas refractarias; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos y procedimientos de esta invención también se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (p. ej., vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis en injerto venoso, estenosis en injerto prostético perianastomático, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a reparación tisular, formación de tejido de cicatriz (y puede ayudar en la curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, retrovíricas o parasitarias (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero, mediadas por proteína quinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptable, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

La expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particulares mediados por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particulares, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particulares descritos en el presente documento. En el caso del cáncer, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de evolución de la enfermedad (TTP, por sus siglas en inglés *time to disease progression*) y/o determinando la tasa de respuesta (RR, por sus siglas en inglés *response rate*).

La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, estado patológico y su gravedad, la identidad (p. ej., peso) del mamífero que necesite el tratamiento, pero, no obstante, la puede determinar rutinariamente un experto en la materia.

Se pretende que “tratar” indique al menos mitigar un estado patológico en un mamífero, tal como un ser humano que esté afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble. Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado. Para los propósitos de esta invención, los resultados

clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitar, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico, y remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia comparado con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos que tienen predisposición a tener la afección patológica pero que todavía no se ha diagnosticado que la tienen; modular y/o inhibir la afección patológica. Los términos “que trata”, “tratar” o “tratamiento” abarcan el tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

Como se usa en el presente documento, el término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, e incluye, pero sin limitar, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I para usar en el tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa AKT.

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

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, tales como los descritos a continuación. La dosis del segundo fármaco se puede seleccionar adecuadamente basándose en una dosis usada en clínica. La proporción del compuesto de la presente invención y del segundo fármaco se puede determinar adecuadamente de acuerdo con el sujeto al que se administra, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la afección clínica, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto al que se administra es un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por partes en peso del compuesto de la presente invención.

El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o el régimen de dosificación, preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de esta invención, de modo que no se afectan adversamente entre sí. Dichos fármacos están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito pretendido. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en el presente documento.

Un compuesto de esta invención y el o los fármacos farmacéuticamente activos adicionales, se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado, y cuando se administran por separado esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo. Las cantidades del compuesto de esta invención y el o los segundos fármacos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y demostrar ser “sinérgico”, es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se suministran de forma alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante otro régimen. Cuando se suministran en terapia alternada, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, p. ej., mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, seriada, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en “terapia dirigida” y quimioterapia convencional.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), irinotecán (CAMPTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG 1478, AG 1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial bulatcina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina I y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos

sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiastatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamidato, estramustina, ifosfamidato, mecloretamina, hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamidato, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos de tipo enodiano (p. ej., calicheamicina, en especial calicheamicina gammaII y calicheamicina omegaII (*Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodiano cromoproteínas relacionadas, aclacinomicinas, actinomicina, autamicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostanol, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; restablecedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamidato; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defosfamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidaina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxima; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (en especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamidato; tiotepa; taxoides, p. ej., TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamidato; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano de nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasas; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (p. ej., ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®, PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

También están incluidos en la definición del "agente quimioterapéutico" los antibióticos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), y los conjugados de anticuerpo y fármaco, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gentuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Vías de administración

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se observará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsulas, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I asociado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran de una forma, es decir, en cantidades, concentraciones, programas, medidas, vehículos y vías de administración, coherente con la buena práctica médica. Los factores que hay que considerar en este contexto incluyen, el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos para los médicos. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que se va a administrar vendrá dada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención normalmente se formula en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir la observancia del paciente con el régimen prescrito.

La composición para usar en el presente documento preferiblemente es estéril. En particular, las formulaciones que se usan para la administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente, por ejemplo, por filtración a través de membranas de filtración estéril. El compuesto normalmente se puede conservar en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o en forma de una disolución acuosa.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diferentes vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza se pueden mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, un polvo molido o una disolución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo mediante mezcla a temperatura ambiente, al pH adecuado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.

El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y el propósito para el que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes en general se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos como seguros (GRAS) por expertos en la materia para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores, en las dosificaciones y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametanio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenes tales como metil- o propilparabén; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes de quelación tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trealosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos metálicos (p. ej., complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxi-

dantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento). Los principios activos farmacéuticos también se pueden encerrar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de suministro de fármaco coloidales (por ejemplo, liposomas, microsferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una vesícula pequeña compuesta de diferentes tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos, que es útil para el suministro de un fármaco (tal como un compuesto de fórmula I, y opcionalmente un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposoma normalmente se disponen en una formación de bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de compuestos de esta invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, p. ej., películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de EE.UU. N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-L-glutamato de etilo, etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxibutírico).

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de esta invención pueden estar en forma de una preparación estéril inyectable, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado antes. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una disolución de 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además, se pueden usar de forma convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico, en la preparación de preparaciones inyectables.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden ser no recubiertas o recubiertas para modificar su disgregación y posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

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

Las suspensiones acuosas en general contienen el principio activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato polioxi-etilénico), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxi-etilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán

polietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

- 5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los expuestos antes y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición
10 de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua, en general contienen el principio activo junto con un agente de dispersión o humectante, agentes de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran por los ya
15 mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como
20 por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, agentes aromatizantes y conservantes.

- 25 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener también un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

- Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante
30 adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador, que contienen además del principio activo vehículos de los conocidos como adecuados en la técnica.

- 35 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, en general se pueden obtener formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional aceptable por vía tópica, usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

- 40 Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches transdérmicos para la piel que son bien conocidos para el experto en la materia.

- Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 μm (incluyendo tamaños de partículas en el intervalo entre 0,1 y 500 μm en incrementos
45 de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 μm , 35 μm , etc.), que se administran por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para así llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos
50 como se describe a continuación.

- La composición (o formulación) farmacéutica para aplicar puede estar envasada en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Por ejemplo, un artículo para distribuir puede incluir un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los envases adecuados son bien conocidos para el experto en la materia e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase también puede incluir un montaje inalterable para prevenir el acceso inoportuno al contenido del envase. Además, el envase tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas. Las formulaciones también se puede envasar en envases de una dosis o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales
60 sellados, y se pueden almacenar en condiciones liofilizada que sólo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección, inmediatamente antes de usar. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se ha citado antes en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

- 65 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido antes, junto con un vehículo veterinario para ello. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por lo demás

son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una sola forma de dosificación, variará necesariamente dependiendo del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. En una realización, se administra una cantidad adecuada de un compuesto de esta invención, a un mamífero que lo necesite. En una realización la administración se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día. En otra realización, la administración se produce en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación más bajos que el límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis todavía mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día. Para más información sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, véase el Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en el presente documento por referencia.

Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o “kit”, que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos antes. En una realización, el kit comprende un envase que comprende un compuesto de esta invención. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, envases blíster, etc. El envase puede estar formado por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El envase puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo, que es eficaz para tratar la afección y puede tener una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

El kit puede comprender además, una etiqueta o prospecto en o asociado con el envase. El término “prospecto” se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o prospecto indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención se puede usar para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por la quinasa AKT. La etiqueta o prospecto también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

En algunas realizaciones, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferiblemente incluye un número de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un “envase blíster”. Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitarias. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas, o un calendario insertado, que designan los días del programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

De acuerdo con otra realización, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de esta invención contenido en el mismo; y (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por la quinasa AKT. Alternativa o adicionalmente, el kit puede además comprender un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

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

En algunas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un envase de lámina de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un solo envase sin dividir. En algunas realizaciones, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados preferiblemente se administran en formas de dosificación diferentes (p. ej., oral y parenteral), se administran con intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que lo prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

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

En algunas realizaciones, el kit comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediados por la quinasa AKT. En alguna realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados. En otras realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo envase.

Aunque los compuestos de fórmula I son valiosos principalmente como agentes terapéuticos para usar en mamíferos, también son útiles siempre que se requiere el control de las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de doble especificidad. Por lo tanto, son útiles como productos de referencia farmacológicos para usar en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

Se puede ensayar la actividad de los compuestos de esta invención en las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de doble especificidad, *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a quinasas y se pueden medir por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo de inhibidor/quinasa y determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o llevando a cabo un experimento de competición en el que se incuban inhibidores nuevos con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos *in vitro* y en cultivo celular útiles son bien conocidos para el experto en la materia.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha hecho solo a modo de ejemplo, y que los expertos en la técnica pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes, sin salirse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica en lo sucesivo.

Ejemplos biológicos

Ensayo de la quinasa AKT-1

La actividad de los compuestos descritos en la presente invención se puede determinar por el siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido con marcador fluorescente mediante la AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa, por polarización fluorescente usando un kit IMAP disponible en el comercio.

Los materiales de ensayo se obtienen de un kit IMAP AKT Assay Bulk, producto n° R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un tampón de reacción IMAP (5x). El tampón de reacción IMAP diluido 1x contiene Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, NaN₃ al 0,05%. Se añade DTT rutinariamente hasta una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de usar. También está incluido tampón de unión IMAP (5x) y reactivo de unión IMAP. La disolución de unión se prepara como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1 x tampón de unión IMAP.

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

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

La AKT-1 usada está hecha de AKT-1 recombinante humana, de longitud completa, que es activada con PDK1 y MAP quinasa 2.

Para llevar a cabo el ensayo, se preparan disoluciones madre de los compuestos 10 mM en DMSO. Las disoluciones madre y el compuesto de control se diluyen de forma seriada 1:2 nueve veces en DMSO (10 μ l de compuesto + 10 μ l de DMSO) para dar 50x series de dilución en el intervalo de dosificación deseado. Después, se transfieren partes alícuotas de 2,1 μ l de los compuestos en DMSO a una placa Costar 3657 que contiene 50 μ l de ATP 10,4 μ M en 1x tampón de reacción IMAP que contiene DTT 1 mM. Después de mezclar bien, se transfieren partes alícuotas de 2,5 μ l a una placa Packard ProxiPlateTM-384 F.

El ensayo se inicia por adición de partes alícuotas de 2,5 μ l de una disolución que contiene sustrato peptídico con marcador fluorescente 200 nM y AKT-1 4 nM. La placa se centrifuga durante 1 min a 1000 g y se incuba durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se inactiva por adición de 15 μ l de disolución de unión, se centrifuga otra vez y se incuba durante 30 min adicionales a temperatura ambiente antes de la lectura en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización fluorescente.

Los compuestos de los ejemplos se ensayaron en el ensayo anterior, y se encontró que tenían CI_{50} menor que $<10 \mu M$.

5 Ejemplos preparativos

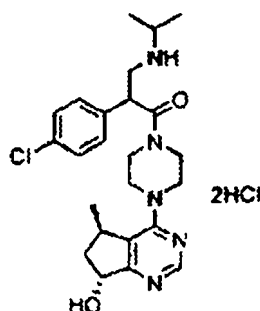
Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo se pretende que sugieran un procedimiento de llevar a la práctica la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros compuestos de fórmula I, y se considera que los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención no ilustrados, se puede llevar a cabo satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para el experto en la materia, p. ej., protegiendo de forma adecuada los grupos que interfieren, usando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica, se reconocerá que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique lo contrario todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin más purificación salvo que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno y dioxano, se adquirieron en Aldrich en botellas con cierre seguro y se usaron como se recibieron.

Las reacciones expuestas a continuación se hicieron en general con una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente estaban equipados con un septo de caucho para introducir sustratos y reactivos mediante jeringa. Los recipientes de vidrio se secaron en horno y/o con calor.

Los espectros de RMN de 1H se registraron en un instrumento Varian que trabaja a 400 MHz. Los espectros de RMN de 1H se obtuvieron en disoluciones de $CDCl_3$, CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (dados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o el disolvente residual ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como referencia. Cuando se describen multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), an. (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se describen en Hertz (Hz).

Ejemplo 1



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

Etapas 1

En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadieron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), $NaHCO_3$ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. El bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min. La mezcla se filtró y se añadió con cuidado a NaOEt (al 21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se añadieron 1 litro de HCl al 5% y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se añadió a una disolución calentada de hidrocloreto de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml), y después se añadió etanol calentado a ebullición (300 ml) para dar una disolución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1 litro de agua y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua,

ES 2 372 774 T3

se secaron y concentraron. El residuo se purificó por destilación a vacío (73-76°C a 0,8 mm de Hg) para dar el (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (63 g, 64%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

Etapa 2

El (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) se enfrió a -68°C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m³/h de O₂) a través de la disolución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se barrió con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se separó a vacío y el residuo se disolvió en 150 ml de ácido acético y se enfrió con agua helada. Después se añadieron 45 g de cinc en polvo. La disolución se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 litros) y NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 96%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Etapa 3

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

Etapa 4

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

Etapa 5

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

Etapa 6

A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y a esta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25°C). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar el óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7

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

ES 2 372 774 T3

Etapa 8

A una disolución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g, 2,2 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377. La mezcla resultante de los diastereoisómeros se purificó por HPLC de separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, hexano/EtOH 60:40, 21 ml/min). El primer pico (RT = 3,73 min) dio el 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio el 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,172 g, 29%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377.

Etapa 9

A una disolución de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH (3 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con HCl 2 N (3 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 70%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 5,48 (ancho, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 335.

Etapa 10

El 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. MS (APCI+) [M+H]⁺ 235.

Etapa 11

Se añadió 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (1,00 g, 5,09 mmol) en forma de una disolución en 2,5 ml de THF a una disolución agitada de i-PrNH₂ (650 µl, 7,63 mmol) en 10 ml de THF. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con análisis de LCMS. Se separó el disolvente a presión reducida para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoato de metilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256,1, Rt: 1,97 min), que se volvió a disolver en 15 ml de DCM a temperatura ambiente. Se añadió Boc₂O (1,29 ml, 5,59 mmol) a la amina agitada mediante pipeta seguido de una cantidad catalítica (1 mg) de DMAP. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La disolución se concentró a vacío para dar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un residuo aceitoso (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256,1, Rt: 4,13 min) que se volvió a disolver en 12,0 ml de THF y 4,0 ml de agua. La disolución se trató con LiOH-H₂O (1,07 g, 25,4 mmol) y se dejó agitar durante 4 horas hasta completarse de acuerdo con análisis de LCMS. La disolución se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico (se descarta). La capa acuosa se trató con disolución de HCl 1 M hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite incoloro (1,04 g, 60%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 242,0.

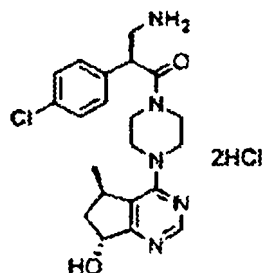
Etapa 12

A una disolución del dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (41 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (46 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (1 ml) se añadió HBTU (51 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (58 mg, 78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 5,11 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 13H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,14 (m, 3H), 1,03 (m, 3H), 0,68 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 559.

Etapa 13

Tratamiento del 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el dihidrocloruro de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,36-8,35 (m, 1H), 7,36-7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,22-7,20 (d, J=8,01 Hz, 2H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,96-3,00 (m, 12H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 6H), 1,08-0,97 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 459.

Ejemplo 5



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

Etapa 1

En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadieron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), NaHCO₃ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. El bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min. La mezcla se filtró y se añadió con cuidado a NaOEt (al 21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se añadieron 1 litro de HCl al 5% y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se añadió a una disolución calentada de hidrocloreuro de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml), y después se añadió etanol calentado a ebullición (300 ml) para dar una disolución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1 litro de agua y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por destilación a vacío (73-76°C a 0,8 mm de Hg) para dar el (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (63 g, 64%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

Etapa 2

El (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) se enfrió a -68°C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m³/h de O₂) a través de la disolución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se barrió con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se separó a vacío y el residuo se disolvió en 150 ml de ácido acético y se enfrió con agua helada, y se añadió cinc en polvo (45 g). La disolución se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 litros) y NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 96%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Etapa 3

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

ES 2 372 774 T3

Etapa 4

A una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmol) en agua destilada (100 ml) se añadió níquel Raney (15 g) y NH_4OH (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, después se filtró y el filtrado se concentró para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 151.

Etapa 5

Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en POCl_3 (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 min. Se separó el exceso de POCl_3 a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). Después la mezcla se añadió a una disolución saturada de NaHCO_3 (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Etapa 6

A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl_3 (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y a esta se añadió gota a gota $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na_2CO_3 (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura ($<25^\circ\text{C}$). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar el óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 7

Una disolución del óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se calentó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,8$, 2H), 1,38 (d, $J = 7,2$, 1H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.

Etapa 8

A una disolución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g, 2,2 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 72%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. La mezcla resultante de los diastereoisómeros se purificó por HPLC de separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, hexano/EtOH 60:40, 21 ml/min). El primer pico (RT = 3,73 min) dio el 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio el 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,172 g, 29%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

Etapa 9

A una disolución de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiOH (3 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con HCl 2 N (3 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 5,48 (ancho, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

ES 2 372 774 T3

Etapa 10

El 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. MS (APCI+) [M+H]⁺ 235.

Etapa 11

El 2,4-dimetoxibencilcarbamato de terc-butilo (3,96 g, 14,8 mmol) se disolvió en THF (74 ml) y se enfrió a -78°C. La disolución se trató gota a gota con butil-litio (7,44 ml, 16,3 mmol) a lo largo de un periodo de 5 minutos antes de proporcionar una disolución amarillo pálido. La disolución se dejó agitar durante 15 min antes de añadir gota a gota el cloro(metoxi)metano (1,35 ml, 17,8 mmol) (solo). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min, después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío para proporcionar un gel amarillo que se repartió entre disolución semisaturada de NH₄Cl y éter. La capa acuosa se extrajo una vez y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua y después salmuera, se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El análisis por RMN de ¹H apoya la obtención del 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo deseado casi puro (>90%) (4,81 g, 104% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido que se usó sin purificar.

Etapa 12

La (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,00 g, 9,10 mmol) se disolvió en DCM (91 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió una disolución 1 M en tolueno de TiCl₄ (11,4 ml, 11,4 mmol) a la disolución seguido de DIEA (1,66 ml, 9,55 mmol) para proporcionar una reacción púrpura oscura. Esta se dejó agitar durante 15 min antes de añadir gota a gota el 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (3,40 g, 10,9 mmol) en forma de una disolución en DCM (10 ml). La reacción se dejó agitar durante 15 min a -78°C, después se dejó calentar a -18°C en un baño de hielo-salmuera durante 1 h. Esta reacción se dejó calentar lentamente a 0°C a lo largo de un periodo de 2,5 h. Después la reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (100 ml). Se separaron las capas y las capas orgánicas se extrajeron una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluida con hexanos:acetato de etilo 4:1) para dar el material puro en forma de un aceite incoloro, 2,4-dimetoxibencil((S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (4,07 g, 73,5% de rendimiento). Este 2,4-dimetoxibencil((S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (680 mg, 1,12 mmol) se disolvió en DCM (10,6 ml) y agua (560 µl; DCM:agua 19:1) a temperatura ambiente. La disolución se trató con DDQ (380 mg, 1,67 mmol), y la reacción se dejó agitar durante 1 día para dar la reacción completada, de acuerdo con el análisis de TLC y LCMS. La reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con disolución semisaturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite naranja-amarillo. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, eluida con hexanos:acetato de etilo 9:1) para dar una mezcla del subproducto aldehído y el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (no separables) en forma de un aceite amarillo pálido (729 mg de masa combinada). LC/MS (APCI+) m/z 359,1 [M-BOC+H]⁺.

Etapa 13

Se añadió H₂O₂ al 35% (0,240 ml, 2,91 mmol) a una disolución de LiOH·H₂O (0,0978 g, 2,33 mmol) en THF:H₂O 2:1 (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min, y después se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución que contenía una mezcla de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,535 g, 1,17 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,194 g, 1,17 mmol) en THF (7 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se dejó calentar lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C y se añadió Na₂SO₃ 1 M (7 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min adicionales. Después la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con éter (3 X). La capa acuosa se acidificó con KHSO₄(s), y la mezcla se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 94,2% de rendimiento) en forma de un residuo blanco. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

Etapa 14

Se añadió HCl/dioxano 4 M (5,49 ml, 22,0 mmol) a una disolución de ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 1,10 mmol) en dioxano:DCM 2:1 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas), después de lo cual se concentró hasta 1/3 del volumen. La mezcla turbia resultante se diluyó con éter y la mezcla se concentró otra vez hasta 1/3 del volumen. La mezcla se diluyó otra vez con éter (20 ml) y los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de filtro sinterizado mediano con presión de nitrógeno, se aclaró con éter (5 X 10 ml), se secó con presión de nitrógeno y se secó a vacío para dar el

ES 2 372 774 T3

hidrocloruro del ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 76,8% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. HPLC >99% del área puro. LC/MS (APCI+) m/z 200.

Etapa 15

Se añadió Boc_2O (0,368 g, 1,69 mmol) a una disolución de hidrocloruro de ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 0,843 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (0,382 g, 2,11 mmol) en $\text{MeCN:H}_2\text{O}$ 10:1 (7,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente (12 horas), después de lo cual se separó el MeCN en un rotavapor. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter (2 X). La capa acuosa se acidificó con $\text{KHSO}_4(\text{s})$, la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para dar ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,229 g, 90,6% de rendimiento) en forma de una espuma. HPLC >99% del área puro. LC/MS (APCI+) m/z 200 $[\text{M}-\text{BOC}+\text{H}]^+$.

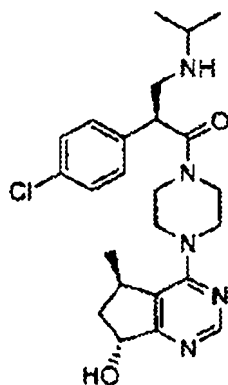
Etapa 16

A una disolución de dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (88 mg, 0,29 mmol) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (86 mg, 0,29 mmol) en DCM (10 ml) y diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,3 mmol) se añadió HBTU (110 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (6x50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (116 mg, 78%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 5,15-5,09 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,78-3,38 (m, 7H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,14-1,12 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.

Etapa 17

Tratamiento del (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el dihidrocloruro de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona. RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,23-7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,64 (s, 9H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,70-3,20 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 2H), 0,98-0,96 (d, $J=6,8$ Hz, 2H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.

Ejemplo 14



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

Etapa 1

El pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonolisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En este punto, cesó la generación de hidrógeno y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se volvió amarilla. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió Zn en polvo (65 g, 993 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Después la reacción se dejó agitar durante 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción

ES 2 372 774 T3

se filtró a través de una almohadilla de celita para separar el cinc en polvo. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con disolución acuosa de NaOH y NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 X 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo en forma de un líquido marrón (107 g, 95%).

5

Etapa 2

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

15

Etapa 3

Una disolución que contenía (R)-2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato amónico (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) se calentó a una temperatura interior de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un matraz de 2 litros de una sola boca. El exceso de formamida se separó por destilación con alto vacío. Una vez que la formamida dejó de salir, el aceite que quedaba todavía en el matraz se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite marrón resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM y esta disolución se añadió usando un embudo de separación a una disolución agitada de éter (aproximadamente 5 vol. de éter respecto a la disolución de DCM) haciendo que se formara algo de precipitado marrón. Este precipitado marrón se separó por filtración a través de un embudo con filtro sinterizado mediano que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró, se repitió dos veces más la trituración con éter y después se secó con alto vacío para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, 65,00% de rendimiento) en forma de un sólido pastoso amarillo-marrón. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.

30

Etapa 4

Se añadió lentamente POCl₃ solo (463,9 ml, 5067 mmol) mediante un embudo de adición a una disolución a 0°C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 litros). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente; después se calentó a reflujo y se calentó durante 70 min. La reacción se había completado, determinado por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de POCl₃ se inactivó en 4 porciones como sigue: la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadió gota a gota a un vaso de precipitados que contenía hielo y disolución saturada de NaHCO₃ en un baño de hielo. Una vez completada la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla inactivada se agitó durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa del POCl₃ antes de transferirla al embudo de separación. La mezcla se transfirió al embudo de separación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice como sigue: se suspendió gel de sílice (1 kg) en hexano:acetato de etilo 9:1 en un embudo de filtro sinterizado de 3 litros, se depositó la sílice a vacío, y se puso en la parte superior arena. El producto bruto se cargó en una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó usando matraces kitasatos de 1 litro con vacío. Los subproductos con R_f alto eluyeron primero, y después la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, 61,09% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. Se añadieron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 g, 187 mmol) a una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmol) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite marrón resultante se purificó en gel del sílice eluyendo primero con hexanos:acetato de etilo 2:1 hasta que el producto eluyó limpio, y después con un gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:5 para dar el (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42,0 g, 74,1% de rendimiento) en forma de un polvo de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

55

Etapa 5

Se añadió en porciones MCPBA sólido al 77% máx. (23,9 g, 107 mmol) a una disolución a 0°C de (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. El análisis de HPLC parecía igual después 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadieron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmol) y otros 0,5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante

65

ES 2 372 774 T3

una noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmol) en H₂O (50 ml) mediante un embudo de adición. A esta le siguió una disolución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmol) en H₂O (70 ml) mediante embudo de adición (la mezcla se vuelve homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 X 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 6

Se añadió Ac₂O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido (21,0 g, 62,8 mmol) de la etapa 5. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se separó por evaporación en el rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, y después se vertió con cuidado en una disolución helada saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el (5R)-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23,6 g, 100%) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

Etapa 7

Se añadió LiOH·H₂O (6,577 g, 156,7 mmol) a una disolución a 0°C de (5R)-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en THF:H₂O 2:1 (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. El análisis de LC/MS parecía igual a las 3 horas y 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 min y la mayor parte del THF se separó por evaporación en el rotavapor. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 250 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M: DCM:acetato de etilo 4:1, después gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:4. Una vez eluido el producto, la columna después se barrió con acetato de etilo. Después se eluyó con DCM:MeOH 30:1 el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mezcladas se volvieron a pasar por una columna ultrarrápida Biotage 40M usando las mismas condiciones para dar otros 2,99 g, que dieron un rendimiento combinado de (5R)-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (11,82 g, 56,38% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 8

Se añadió gota a gota una disolución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) mediante un embudo de adición a una disolución a -78°C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 min, y después se añadió lentamente una disolución de (5R)-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó 1 hora más a -78°C, después de lo cual se añadió trietilamina sola (18,0 ml, 129 mmol) a la mezcla. Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 min. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3X200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en gel de sílice (Biotage 65M): se hizo un barrido de la columna con aproximadamente 800 ml de DCM:EtOAc 4:1, y después con gradiente de DCM:acetato de etilo 1:1 hasta elución del producto, después el producto se eluyó con DCM:EtOAc 1:4 para dar el (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 82,3% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. La espuma se concentró (3 X) en DCM/hexanos, lo cual dio una espuma marrón muy claro. HPLC >95% de área. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Etapa 9

Se añadieron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol; desgasificada con nitrógeno 30 min antes de usar) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol; desgasificado con nitrógeno 30 min antes de usar) a una disolución de (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 min antes de usar). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó con presión de nitrógeno positiva durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó con alto vacío. El material impuro se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M cargada con barrido de 500 ml de DCM:acetato de etilo 1:1, después DCM:acetato de etilo 1:4 hasta el producto (2ª mancha), después gradiente hasta acetato de etilo solo, y después con DCM:MeOH 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y concentraron en un rotavapor. El residuo se volvió a concentrar de DCM/hexanos para dar una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (minoritario) (9,35 g, 95,3% de rendimiento) en forma de una espuma beige. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. La RMN ¹H (CDCl₃) mostró 88% de e.d. por integración del carbinolmetino.

Etapa 10

Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) a una disolución a 0°C de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 20,9 mmol) y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se añadió disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó 10 min, y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M (carga del producto bruto hexanos:acetato de etilo 3:1, después con hexanos:acetato de etilo 2:1 eluyeron el 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y algunas fracciones mixtas). Después el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se eluyó usando hexanos:acetato de etilo 1:2. Las fracciones con producto se concentraron en un rotavapor para dar el 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8,55 g, 84,5% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. La RMN ¹H (CDCl₃) muestra un solo diastereoisómero. Las fracciones con el otro diastereoisómero se concentraron por evaporación en rotavapor para dar el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,356 g, 3,52% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

Etapa 11

Se añadió LiOH·H₂O (0,499 g, 11,9 mmol) a una disolución a 0°C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) en THF:H₂O 2:1 (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El THF se separó por evaporación en el rotavapor, se añadió disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 X) con disolución saturada de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, 100,0% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. La HPLC después de tratamiento dio >98% de área puro. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. El 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó usando un procedimiento análogo.

Etapa 12

Se añadió HCl/dioxano 4 M (11,2 ml, 44,9 mmol) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche (20 horas). La mezcla se concentró hasta sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El producto bruto se suspendió en éter, se trató con ultrasonidos y se agitó durante 5 min. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de filtro sinterizado mediano con presión de nitrógeno, se aclaró con éter, se secó con presión de nitrógeno y se secó más con una línea de alto vacío para dar el dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, 79,8% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El dihidrocloruro de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó usando un procedimiento análogo.

Etapa 13

Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 ml) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completarse de acuerdo con el análisis de TLC del producto bruto. La reacción se vertió en agua helada (700 ml; emulsión blanca) y se neutralizó por adición de disolución de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 X), salmuera (1 X), se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. El residuo se cargó en un filtro sinterizado grande con gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1 hasta que se recogieron el material de partida/olefina. Después el tapón se eluyó con hexanos:acetato de etilo 1:1 hasta que eluyó completamente el producto deseado puro. Las fracciones puras concentradas dieron el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (39,4 g, 92%).

Etapa 14

Se disolvió el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) y se trató con TEA (64,0 ml, 459 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se trató lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmol), y después se dejó agitar durante 30 min hasta completarse de acuerdo con el análisis de TLC. La disolución se repartió con disolución de HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron otra vez con disolución de HCl 1 M, se separaron, se lavaron con disolución diluida de NaHCO₃, y se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite naranja. El residuo se cargó

ES 2 372 774 T3

en un filtro sinterizado grande con un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1 dando el producto puro deseado de acuerdo con el análisis de TLC. Las fracciones puras concentradas dieron el 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo en forma de un aceite incoloro (30,8 g, 85%). Este 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) se añadió como una disolución en THF (1,35 ml) a una disolución agitada de *i*-PrNH₂ (217 μ l, 2,54 mmol) en THF (5,0 ml) a 0°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche hasta completarse de acuerdo con el análisis de LCMS. Se añadió Boc₂O (584 μ l, 2,54 mmol) a la amina con agitación mediante una pipeta. La reacción se dejó agitar durante la noche hasta completarse de acuerdo con el análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La disolución se concentró a vacío para dar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (854 mg, 94%). LC/MS (APCI+) *m/z* 256,1 [M-Boc]⁺.

Etapa 15

Se disolvió el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmol) en THF (1,0 litro) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto bruto. La mezcla se concentró a vacío para dar una espuma húmeda, que se dejó secar a vacío durante la noche para proporcionar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio en forma de un sólido blanco (148,7 g, 105%). LC/MS (APCI+) *m/z* 242,1 [M-Boc-K]⁺.

Etapa 16

Se disolvió el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (77,2 g, 203 mmol) en THF (515 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 3 horas para formar el anhídrido mixto. Se disolvió la (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en THF (600 ml) y se enfrió a -78°C en un matraz de separado. La disolución se trató con *n*-BuLi (102 ml de una disolución 2,50 M en hexanos, 254 mmol) y se dejó agitar durante 1 hora. La disolución del anhídrido preparado se añadió a Li-oxazolidinona en agitación mediante una cánula, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por adición de disolución saturada de cloruro amónico, después se repartió entre más agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo varias veces, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó/separó (diastereoisómeros) por cromatografía (gel de sílice eluida con hexanos:acetato de etilo 4:1) para proporcionar los diastereoisómeros completamente separados en forma de aceites viscosos: (R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (12,16 g, 24% basado en la ½ del racemato del ácido) y (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (39,14 g, 77% basado en la ½ del racemato del ácido). LC/MS (APCI+) *m/z* 401,2 [M-Boc]⁺.

Etapa 17

Se añadió LiOH·H₂O (168 mg, 4,00 mmol) a una disolución en agitación de THF (30 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (658 μ l de una disolución al 35% en peso en agua, 8,00 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se añadió gota a gota el (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol) mediante un embudo de adición como una disolución en THF (15 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto puro. La reacción se enfrió a 0°C, y después se trató con disolución de Na₂SO₃ 1 M (9,00 ml) mediante un embudo de adición a lo largo de un periodo de 10 min. Después de completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró para separar el THF y después se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (se descartó). La capa acuosa se repartió con acetato de etilo, después se trató gota a gota con agitación con HCl 1 M hasta alcanzar pH 2-3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto, un aceite incoloro, se secó con alto vacío durante 1 hora para proporcionar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite/espuma viscosa (685 mg, 100%). LC/MS (APCI+) *m/z* 242,1 [M-Boc]⁺.

Etapa 18

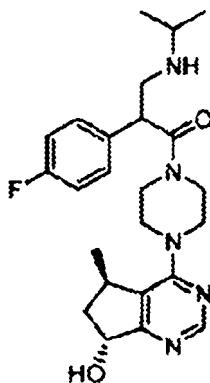
Una disolución de dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (2,92 g, 9,51 mmol) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (3,25 g, 9,51 mmol) en DCM (40 ml) y DIEA (5,0 ml, 28,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió HBTU (3,61 g, 9,51 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (6 X 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluida con EtOAc-DCM/MeOH (20:1) para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (3,68 g, 69%). LC/MS (APCI+) *m/z* 558,2 [M+H]⁺.

Etapa 19

El (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (2,50 g, 4,48 mmol) se disolvió en dioxano (22,4 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (22,4 ml, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se dejó agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto bruto. La disolución se concentró a vacío para dar un gel que se disolvió en una cantidad mínima de metanol (10 ml). La disolución se transfirió mediante pipeta a éter agitado (300 ml) para proporcionar un precipitado blanco del producto deseado. Se había añadido aproximadamente la mitad cuando el precipitado blanco se fundió en un gel amarillo. El material se concentró a vacío para proporcionar un gel amarillo que se dejó reposar a presión reducida durante la noche para dar el dihidrocloruro de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de un polvo amarillo claro (2,14 g, 90%).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,89-3,19 (m, 11H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 0,98-0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 458.

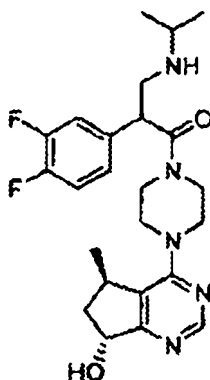
Ejemplo 15



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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 12H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 442.

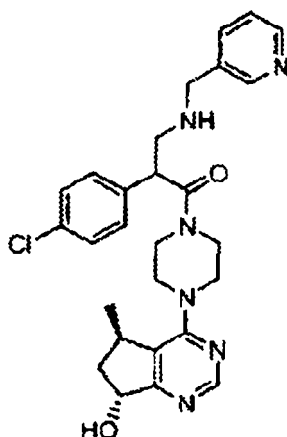
Ejemplo 16



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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 9H), 5,37-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,20-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 550.

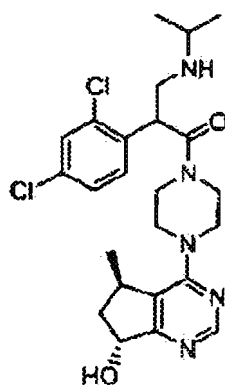
Ejemplo 17



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,84 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,68-8,54 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507.

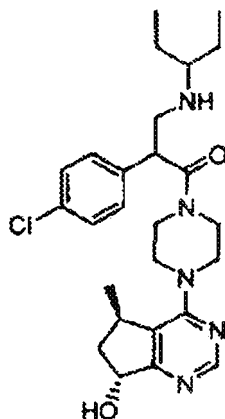
Ejemplo 18



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,41-8,38 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,18-3,10 (m, 13H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.

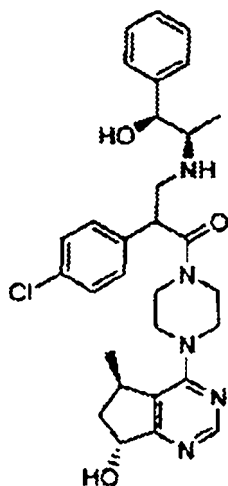
Ejemplo 19



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,39-8,37 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,22-7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H), 1,12-0,95 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 6H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.

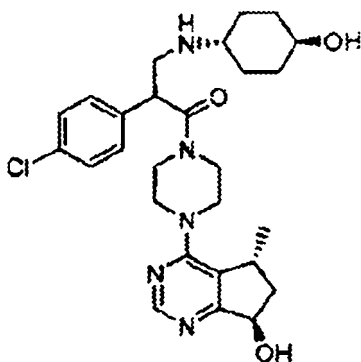
Ejemplo 20



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 14H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.

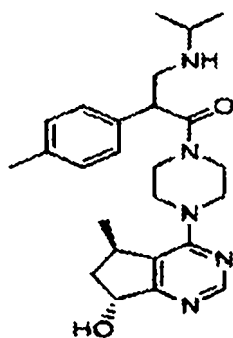
Ejemplo 21



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,30 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 9H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.

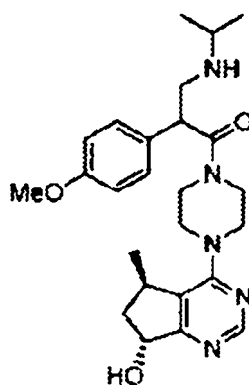
Ejemplo 28



1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-p-tolilpropan-1-ona

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,19-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 6H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

Ejemplo 29

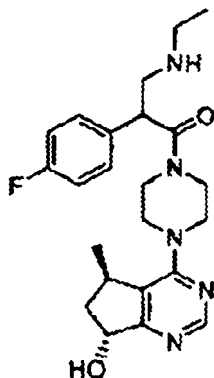


ES 2 372 774 T3

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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,38 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,95-6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 15H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,30-0,95 (m, 9H). MS(APCl+) [M+H]⁺ 454.

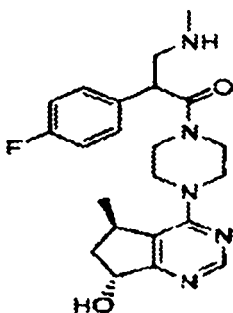
Ejemplo 30



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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-2,95 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 3H), 1,04-0,96 (m, 3H). MS (APCl+) [M+H]⁺ 428.

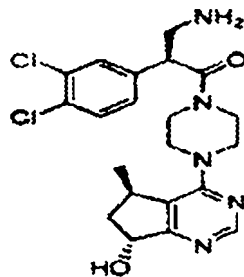
Ejemplo 31



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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 11H), 2,62 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,17-1,14 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 3H). MS (APCl+) [M+H]⁺ 414.

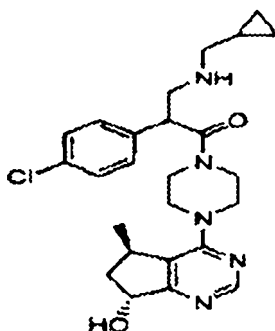
Ejemplo 32



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,40-8,39 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,19-7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,15-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-0,98 (m, 3H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.

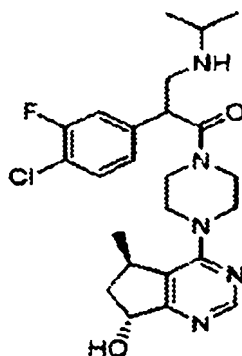
Ejemplo 33



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,16-8,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,02-7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,98-3,00 (m, 11H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,05-0,70 (m, 6H), 0,35-0,33 (m, 2H), 0,02-0,00 (m, 2H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

Ejemplo 34

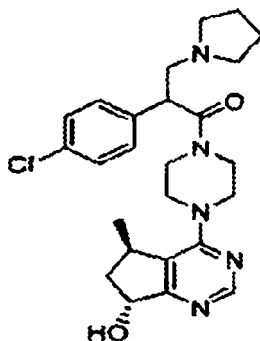


ES 2 372 774 T3

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

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,16-7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,20-3,65 (m, 4H), 3,60-3,20 (m, 7H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 476.

Ejemplo 35



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

Etapa 1

Se diluyó el 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) en THF (6,0 ml) y se trató con pirrolidina (233 µl, 2,80 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, el análisis de LCMS del producto bruto indicaba que la reacción se había completado (LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 268,1; Rf: 2,13 min). La disolución se trató con agua (2,0 ml) y LiOH·H₂O (320 mg, 7,63 mmol), respectivamente, y la reacción se dejó agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó otra vez con acetato de etilo y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se trató con disolución de HCl 3 N en exceso (3,82 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa separada se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (en forma de una sal de HCl·3LiCl) en forma de un sólido blanco (1,15 g). MS (APCI+) [M+H]⁺ 254,1; Rf: 1,30 min.

Etapa 2

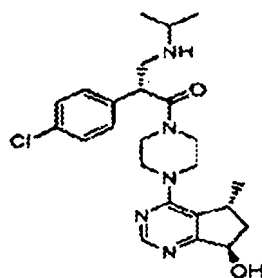
Se añadió HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una disolución de dihidrocloruro del (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y complejo de hidrocloreto del ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico·3LiCl (83 mg) en DCM (4 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluída con EtOAc-DCM/ MeOH (10:1). El producto se trató con HCl para proporcionar la 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona en forma de la sal de HCl (12 mg, 26%).

RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11-4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 470. Se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g) eluido con EtOAc para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (46 mg, 100%) en forma de un gel. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 472,2; Rt: 3,51 min.

Etapa 3

Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (46 mg, 0,080 mmol) en DCM (6 ml) se añadió a una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (1,4 ml, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se separaron a vacío para dar el dihidrocloruro de la 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (49 mg, 100%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. Rt: 2,05 y 2,18 min. LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 472.

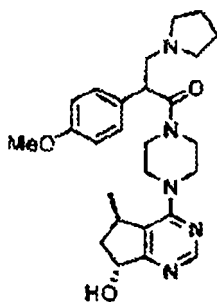
Ejemplo 41



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

RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,82-3,10 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,03-1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.

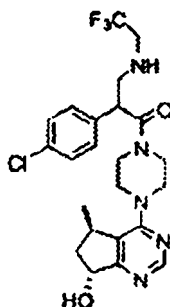
Ejemplo 44



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

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11-4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.

Ejemplo 45



ES 2 372 774 T3

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

Etapas 1

Una disolución de ácido 2-(4-clorofenil)acético (20,0 g, 117 mmol) en metanol seco (235 ml) se trató con 5 gotas de H_2SO_4 concentrado (cat.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche hasta completarse, y después se concentró a vacío hasta aproximadamente 40 ml. El concentrado se repartió entre éter y disolución semisaturada de NaHCO_3 . La parte acuosa se volvió a extraer una vez con éter, y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. El material se puso con alto vacío durante 1 hora para proporcionar el 2-(4-clorofenil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (19,8 g, 92%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (2, 2H).

Etapas 2

Se añadió n-BuLi (1,60 M en hexanos, 35,6 ml, 56,9 mmol) a una disolución a 0°C de diisopropilamina (8,35 ml, 59,6 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se dejó agitar a 0°C durante 30 min, y después se enfrió a -78°C . Se añadió una disolución de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (10,0 g, 54,2 mmol) en THF (10 ml) a la disolución de LDA a -78°C mediante jeringuilla, la cual después se agitó durante 45 min. Se añadió bromoacetato de terc-butilo solo (9,60 ml, 65,0 mmol) mediante jeringuilla y la reacción se agitó durante 15 min a -78°C . Se retiró el baño y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar 5 horas adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl , y el o los disolventes se separaron a vacío. La mezcla aceitosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó en gel de sílice (hexanos:EtOAc 95:5) para proporcionar el 2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo y 1-metilo en forma de un aceite amarillo pálido (14,3 g, 88%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 16,4, 9,6$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 16,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,40 (m, 3H).

Etapas 3

Una disolución de 2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo y 1-metilo (14,3 g, 47,7 mmol) en DCM (75 ml) se trató con TFA solo (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas hasta completarse, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío durante la noche para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en tolueno (160 ml), se enfrió a 0°C , y se trató sucesivamente con azida de difenilfosforilo (11,2 ml, 52,1 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 94,7 mmol). La mezcla de reacción (homogénea) se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas hasta completarse. La disolución se inactivó con disolución de ácido cítrico al 1% y se extrajo con EtOAc (3 X). La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite marrón claro. La azida bruta se disolvió en terc-butanol (160 ml), se trató con SnCl_4 solo (disolución 1,0 M, 2,37 ml, 2,37 mmol), y se calentó con cuidado a 90°C con evolución de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 2,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se inactivó con disolución saturada de NaHCO_3 y después se concentró. La mezcla aceitosa se extrajo con EtOAc (3 X), y la parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para proporcionar el 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (11,7 g, 79%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,86 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Etapas 4

Una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (451 mg, 1,44 mmol) en dioxano (6,0 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (aproximadamente 6,0 ml, 23,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas hasta completarse, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con éter para proporcionar un precipitado. La suspensión se filtró en atmósfera de nitrógeno para proporcionar un sólido blanco, el cual se lavó con éter. El sólido se secó a vacío para proporcionar el hidrocloreuro del 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco (321 mg, 89%). LCMS (APCI+) m/z 214,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5

Una disolución del hidrocloreuro de 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (215 mg, 0,86 mmol) en THF:DMF 1:1 (3,0 ml) se trató con DIEA (389 μl , 2,23 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla triflato de trifluoroetilo (299 mg, 1,29 mmol) y la reacción se agitó durante 20 horas hasta completarse. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de NaHCO_3 . La parte acuosa se extrajo dos veces y las partes orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X). La parte orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice eluída con hexanos:acetato de etilo 4:1, $R_f = 0,18$) para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo puro (235 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (APCI+) m/z 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

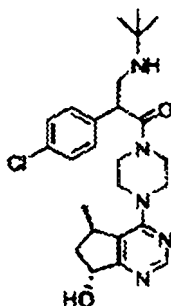
Etapa 6

Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo (235 mg, 0,795 mmol) en THF (3,0 ml) se trató con KOTMS (153 mg, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse y la mezcla se diluyó con éter. El precipitado resultante se aisló por filtración y se puso con alto vacío durante 2 horas para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (299 mg, 118%, sales en exceso) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) m/z 282,0 $[M+H]^+$.

Etapa 7

Una disolución de dihidrocloruro de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 98 μ mol) y 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (31,2 mg, 98 μ mol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIEA (36 μ l, 205 μ mol) y HBTU (41 mg, 107 μ mol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse, y la disolución se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo dos veces y las partes orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua (3 X) y después salmuera, se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice eluido con acetato de etilo:MeOH 9:1) para proporcionar la base libre pura en forma de un aceite incoloro. Este material se disolvió en éter (1,0 ml), después se trató con exceso de HCl 2,0 M en éter. La suspensión se concentró a vacío para proporcionar el dihidrocloruro de la 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propan-1-ona puro (31 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) m/z 498,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46



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

Etapa 1

Una disolución agitada de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) (del ejemplo 1, etapa 1) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 ml) se trató con metóxido sódico (537 mg, 9,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 2 horas hasta completarse y después se vertió en agua helada (700 ml) formando una emulsión blanca. La reacción inactivada se neutralizó por adición de disolución de HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X) y después salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluido por pasos con hexanos:acetato de etilo de 9:1 a 1:1 para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo puro (39,4 g, 92%) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (m, 1H).

Etapa 2

Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) se trató con trietilamina (64,0 ml, 459 mmol) y se enfrió a 0°C. La disolución se trató con cloruro de metanosulfonilo (15,6 ml, 202 mmol) lentamente y después se dejó agitar durante 30 min hasta completarse. La disolución se repartió con disolución de HCl 1 N y la parte acuosa se volvió a extraer una vez con DCM. Las partes orgánicas combinadas se lavaron otra vez con disolución de HCl 1 N, se separaron y después se lavaron con una disolución semisaturada de $NaHCO_3$. La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 9:1 para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoato de metilo puro (30,8 g, 85%) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa 3

Una disolución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (2,00 g, 10,2 mmol) en THF:etanol 1:1 (20 ml) se trató con terc-butilamina (389 μ l, 2,23 mmol) a 60°C. La reacción se agitó durante 20 horas hasta completarse y el disolvente/amina en exceso se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluída con hexanos:acetato de etilo 1:1) para proporcionar el 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo puro (2,54 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (APCI+) m/z 270,0 [M+H]⁺.

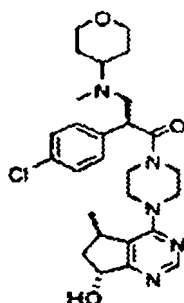
Etapa 4

Una disolución de 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (1,00 g, 3,71 mmol) en THF (15 ml) se trató con KOTMS (555 mg, 3,89 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar 18 horas hasta completarse, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se puso con alto vacío durante 3 horas para proporcionar el 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio casi puro (1,06 g, 97%) en forma de un sólido blanco. Este material se usó sin purificar. LCMS (APCI+) m/z 256,0 [M+H]⁺.

Etapa 5

Una disolución de dihidrocloruro del (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (31,7 mg, 0,103 mmol) y 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (30,3 mg, 0,103 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIEA (38 μ l, 0,217 mmol) y HBTU (43 mg, 114 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse, y la disolución se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua (3 X) y después salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (eluída con gradientes de agua:acetonitrilo modificado con acetato amónico al 1%) para proporcionar la 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona pura (20 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) m/z 472,2 [M+H]⁺.

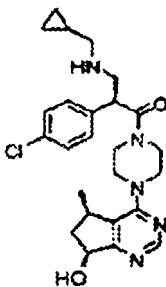
Ejemplo 47



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

Se añadió formaldehído/H₂O al 37% en p/p (0,1489 ml, 2,000 mmol) a una disolución de dihidrocloruro de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona (0,115 g, 0,2000 mmol) y DIEA (0,105 ml, 0,600 mmol) en DCE (1,5 ml) y THF (0,5 ml), seguido de la adición de Na(OAc)₃BH (0,08477 g, 0,4000 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se añadió 1 equivalente de Na(OAc)₃BH. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de disolución de formaldehído y 1,5 equivalentes de Na(OAc)₃BH, y la mezcla de reacción se agitó otras 3 horas. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en sílice usando una columna Biotage 12M (carga de DCM:EtOAc 1:1 y barrido con 125 ml, después gradiente de DCM:MeOH de 25:1 a 10:1), y las fracciones con producto se concentraron. El residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de DCM/éter, y se añadió HCl/éter 2 M en exceso, produciendo la precipitación. La mezcla se agitó durante 5 min, después se concentró hasta sequedad y se secó a vacío. Los productos sólidos se suspendieron en éter y se aislaron por filtración a través de un papel de filtro de nailon de 20 mm con presión de nitrógeno, se aclararon con éter y se secaron a vacío para dar el dihidrocloruro de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-1-ona (0,080 g, 68,15% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. LCMS (APCI+) m/z 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 48



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

Etapa 1

Se disolvió ciclopropilmetilcarbamato de terc-butilo (11,2 g, 65,4 mmol) en THF (60 ml) y se dejó agitar a -78°C. Después se añadió en porciones BuLi (2,5 M, 28,8 ml) a lo largo de 10 min. La reacción se dejó agitar mientras se calentaba a -20°C durante 10 min, y se continuó agitando a esta temperatura durante otros 10 min. La reacción después se volvió a enfriar a -78°C y en este momento se añadió cloro(metoxi)metano (5,79 g, 72,0 mmol) mediante jeringuilla. Después, la reacción se dejó agitar durante la noche con calentamiento. Después la reacción se inactivó con HCl 1 N y se separó la capa orgánica. Después se extrajo la capa acuosa con DCM (2 X), y las partes orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El materia bruto se purificó pasando por un tapón de sílice eluyendo con Hex/EtOAc 10:1 para dar el ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (12,8 g, 91%) en forma de un líquido transparente.

Etapa 2

Se añadió (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (2,0 g, 6,06 mmol) a un matraz en DCM (75 ml) seguido de TiCl₄ (1,38 g, 7,28 mmol) y DIEA (0,823 g, 6,37 mmol). La reacción se dejó agitar durante de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 min a -78°C, momento en el que se añadió el ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (1,57 g, 7,28 mmol). La reacción se dejó agitar durante 5 min, y el baño a -78°C se sustituyó por un baño a 0°C. Después la reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de determinarse por HPLC que la reacción se había completado, la reacción se enfrió a 0°C y se inactivó por la adición lenta de disolución acuosa de NaHCO₃ mientras se agitaba durante 10 min. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer (3 X EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/EtOAc de 6:1 a 2:1 para dar el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (2,70 g, 87%) en forma de un aceite marrón claro. (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 412,9; Rt: 4,42 min).

Etapa 3

Se añadió LiOH (1,41 g, 33,5 mmol) a un matraz que contenía THF (360 ml) y H₂O (120 ml), que se agitó hasta disolución. En este momento, la reacción se enfrió a 0°C con hielo y se añadió peróxido de hidrógeno (al 35% en peso, 6,52 g). Esta disolución se agitó durante 10 min, momento en el que se añadió (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (8,6 g, 16,8 mmol) en forma de una disolución en THF (20 ml). La reacción se agitó durante la noche con calentamiento. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (1 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml) y se agitó durante 10 min. La reacción se concentró para separar el THF y la capa acuosa se extrajo con éter (3 X). La capa acuosa se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron para dar el producto bruto, el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite transparente (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 254,1; Rt: 3,03 min).

Etapa 4

Se disolvió el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico bruto (4,6 g, 13 mmol) en DCM (130 ml) y se añadió exceso de HCl 4 N. La reacción se dejó agitar durante la noche, después de lo cual se concentró. El sólido blanco resultante se recogió en EtOAc y se filtró. El sólido resultante se lavó con EtOAc

ES 2 372 774 T3

(4 X) para dar el hidrocloreto del ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanoico puro (3,60 g, 95%). Este ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanoico (0,57 g, 2,24 mmol) se disolvió en CH₃CN:H₂O 10:1 (50 ml) y se añadió hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (1,00 g) seguido de Boc₂O (0,73 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se inactivó por la adición de HCl 1 N. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas orgánicas y la parte acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por un tapón de sílice eluyendo con Hex a Hex/EtOAc 1:1 para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,58 g, 73%) en forma de un aceite transparente. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 254,0).

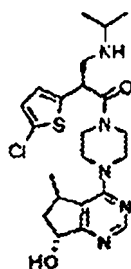
Etapa 5

Se combinaron el dihidrocloruro del (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,0444 g, 0,1445 mmol) y el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,05114 g, 0,1445 mmol) en cloruro de metileno (1,25 ml). Después se trataron con diisopropiletilamina (0,07552 ml, 0,4336 mmol), seguido de HBTU (0,05495 g, 0,1445 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con Na₂CO₃ al 10%, se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La parte acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 X), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material se cromatografió en SiO₂ (Biotage 12M) y se eluyó con MeOH/MC al 4%. El material se concentró a vacío para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco (67,4 mg, 82%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 570,0.

Etapa 6

Se disolvió el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (0,0674 g, 0,1182 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se trató con HCl en dioxano (0,7389 ml, 2,956 mmol) (4M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se volvió a concentrar 3 veces. El residuo se volvió a suspender en MeOH (0,2 + 0,1 ml) y se añadió gota a gota a un matraz con agitación de Et₂O (10 ml). Después de agitar durante 30 min, los sólidos se filtraron, se lavaron con Et₂O, y se secaron bajo una capa de nitrógeno para dar la (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona en forma de un sólido blanco (60,2 mg, 94%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 470,2.

Ejemplo 49



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

Etapa 1

Se añadió trietilamina (7,32 ml, 52,5 mmol) a una disolución de ácido 5-clorotiofeno-2-acético (8,83 g, 50,0 mmol) en éter (200 ml) a -78°C, seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (6,46 ml, 52,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y después se volvió a enfriar a -78°C. Mientras tanto, una disolución de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (9,30 g, 52,5 mmol) en THF (100 ml) en un matraz separado se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio 2,5 M en hexano (22,0 ml). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y después se añadió mediante una cánula a la disolución del anhídrido mixto. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, a 0°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió disolución saturada de NHCl (300 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron

ES 2 372 774 T3

(Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0-25%) para dar la (R)-4-bencil-3-(2-(5-clorotiofen-2-il)acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g, 56%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,33-7,25 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,38 (q, J = 17,2 Hz, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 13,6 Hz; J=3,6 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=13,6 Hz, J=3,6 Hz, 1H).

Etapa 2

Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio 1,0 M en DCM (30,9 ml, 30,9 mmol) a una disolución de (R)-4-bencil-3-(2-(5-clorotiofen-2-il)acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g, 28,1 mmol) en DCM (170 ml) a -78°C, seguido de N,N-diisopropiletilamina (9,78 ml, 56,2 mmol). La mezcla azul oscuro resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadió isopropil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (11,4 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con disolución saturada de NF₄Cl (300 ml), y se extrajo con DCM (3 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-20%) para dar el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (10,2 g, 72%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 507,2. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36-7,22 (m, 5H), 6,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 3H).

Etapa 3

Una mezcla de disolución de hidróxido de litio (374 mg, 15,6 mmol) en H₂O (60 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,60 ml, 15,6 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (7,54 g, 14,9 mmol) en THF (150 ml) a -5°C. La mezcla se agitó a -5°C. Después de 10 min, la reacción se inactivó con Na₂SO₃ al 10% (16 ml) a -5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El THF se separó a vacío. La capa acuosa se acidificó con NaH₂PO₄ 1 M y se extrajo con DCM (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanoico que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (APCI+) [M+H]⁺ 348,2.

Etapa 4

Una disolución de (5R,7R)-5-metil-4-((S)-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol-ácido ditri-fluoroacético (351 mg, 1,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,61 ml, 15,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a una disolución de ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanoico (0,522 g, 1,50 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml), seguido de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,597 g, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con DCM (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con EtOAc/hexano (0-100%), después con MeOH/DCM (0-6%) para dar el (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilisopropilcarbamato de terc-butilo (535 mg, 63%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 564,0. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (brs, 1H), 3,83-3,35 (m, 13H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 5

Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,508 ml) a una disolución de (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilisopropilcarbamato de terc-butilo (283 mg, 0,502 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y cloruro de metileno (2,5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío. El residuo después se disolvió en un volumen mínimo de DCM (1 ml) y se añadió gota a gota a éter (10 ml) a 0°C con agitación. Precipitó un sólido blanco. Los disolventes se evaporaron con un rotavapor en un baño a 25°C. El sólido blanquecino se secó con alto vacío durante la noche para dar el dihidrocloruro de la (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (537 mg, 99,9%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 464,1. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 6,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,84-3,42 (m, 10H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,21-2,13 (M, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

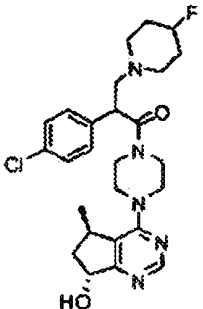
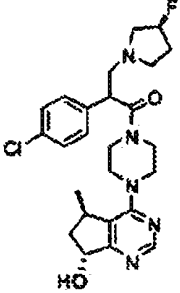
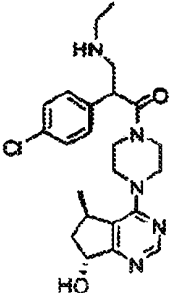
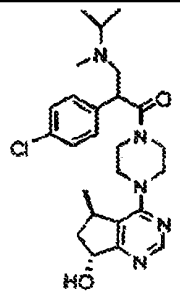
Los ejemplos 50-324 mostrados en la tabla 1 también se pueden hacer de acuerdo con los procedimientos descritos antes.

TABLA 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
51		1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	492,2
52		4-(1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo	449,2
53		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	458,3
54		3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,2
55		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)propan-1-ona	472,2
56		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(neopentilamino)propan-1-ona	486,3
57		2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
58		2-(4-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	502,2
59		2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	488,2
60		2-(4-clorofenil)-3-(etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444,3
61		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona	472,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
62		2-(4-clorofenil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	520,2
63		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2
64		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	520,2
68		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 470 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
69		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 470 [M+H] ⁺
70		2-(4-clorofenil)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	488,2
71		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	508,3
72		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,2
73		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiazetidin-1-il)propan-1-ona	472,1

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
74		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)propan-1-ona	472,1
77		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-pirrolidin-3-ilamino)propan-1-ona	485,2
78		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-pirrolidin-3-ilamino)propan-1-ona	485,2
79		(S)-3-((R)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
80		(S)-3-((S)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527,2
81		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	514,0
82		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 499 [M+H] ⁺
83		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 541 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
84		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2-metoxietilamino)propan-1-ona	m/z 474 [M+H] ⁺
86		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 500 [M+H] ⁺
87		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)propan-1-ona	514,3
88		(S)-3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,3
89		(R)-3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,3

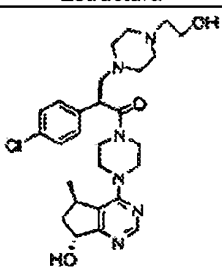
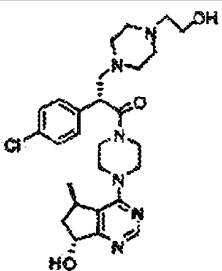
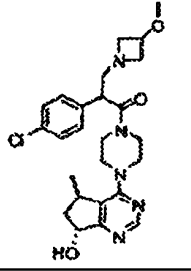
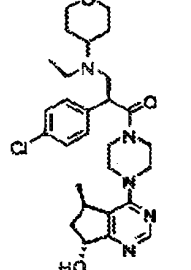
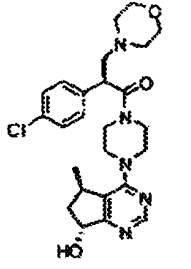
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
90		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)acetamida	473,2
91		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N,N-dimetilacetamida	501,3
92		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N-metilacetamida	487,2
105		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-ona	527,2
106		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
108		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,4
109		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,4
110		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidín-1-il)propan-1-ona	486,2
116		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 528 [M+H] ⁺
123		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
124		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486,3
125		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	499,4
126		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	499,4
127		(S)-3-(3-aminoazetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	471,2
128		(R)-3-(3-aminoazetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	471,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
129		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502,2
130		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)propan-1-ona	485,3
131		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)propan-1-ona	485,3
132		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502,2
133		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	502,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
134		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	502,2
135		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)propan-1-ona	486,2
136		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)propan-1-ona	486,2
137		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	492,2
138		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444,1

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
139		(S)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,2
140		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,4
141		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metoxiamino)propan-1-ona	446,2
142		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)propan-1-ona	514,3
143		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)propan-1-ona	514,3
144		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	500,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
145		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	500,3
146		(S)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	499,3
147		(R)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	499,3
148		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	500,2
149		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metilo(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-1-ona	m/z 514 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
150		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilo(metil)amino)propan-1-ona	472,3
151		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)propan-1-ona	563,2
152		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona	513,3
153		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona	513,3
154		(S)-2-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	542,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
155		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526,3
156		(S)-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526,2
157		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,3
158		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,3
159		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	527,6

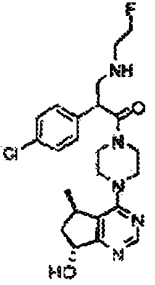
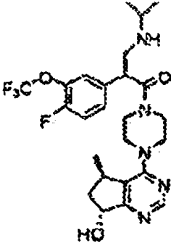
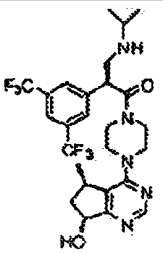
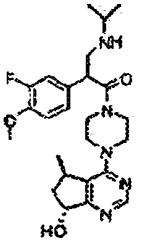
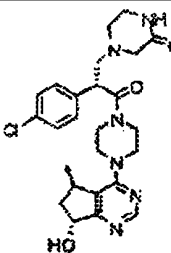
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
160		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	527,6
161		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,6
162		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,6
163		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofurano-3-ilamino)propan-1-ona	486,2
164		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofurano-3-ilamino)propan-1-ona	486,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
165		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-fluoroetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2
166		(S)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	526,4
167		(S)-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	560,3
168		(S)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	472,5
169		4-((R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)piperazin-2-ona	499,3

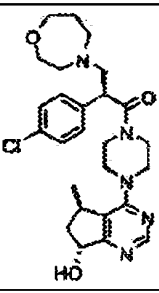
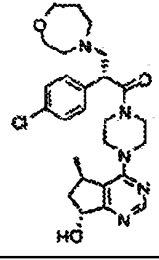
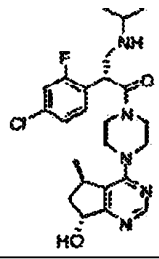
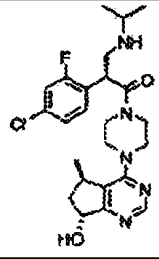
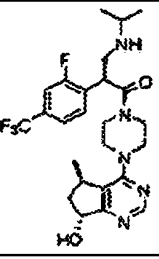
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
170		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona	486,3
171		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527,3
172		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	527,3
173		(S)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	476,2
174		(S)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	532,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
184		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ona	500,3
185		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ona	500,3
186		(R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	476,2
187		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	476,2
188		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
189		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	498,3
190		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	498,3
191		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxiciclohexilamino)propan-1-ona	528,4
192		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	568,3
193		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	552,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
194		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-tetrahydrofurano-3-ilamino)propan-1-ona	486,3
195		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	513,2
200		(S)-3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,1
201		(R)-3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,1
202		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	517,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
203		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	517,2
204		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	518,2
205		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	504,2
206		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	518,2
207		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	567,2
208		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	567,2

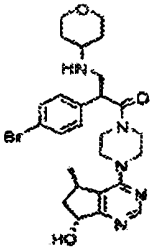
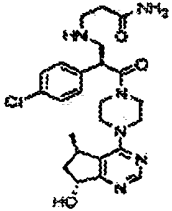
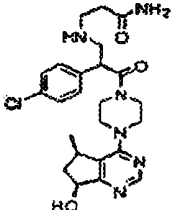
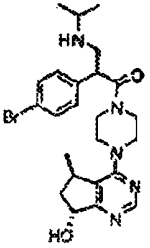
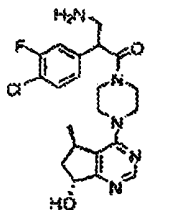
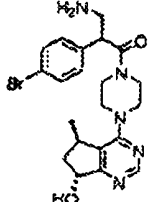
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
209		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	522,2
210		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	538,2
211		(5)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	492,3
212		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 460/462 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
213		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 434 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
214		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	546,2
215		3-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)propanamida	487,2
216		3-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)propanamida	487,2
218		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2
219		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	434,3
220		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
221		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 544/546 (Br) m/z 544/546 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
222		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 518 [M+H] ⁺
223		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	534,2
224		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	450,3
225		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	534,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
226		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	561,3
227		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	568,2
228		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	568,2
229		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	595,3
230		(S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	460,3

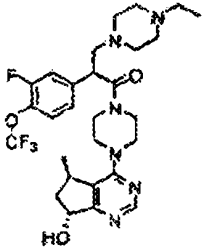
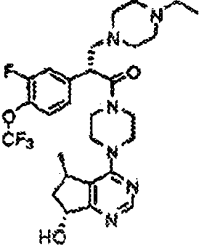
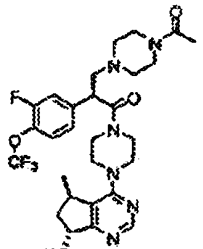
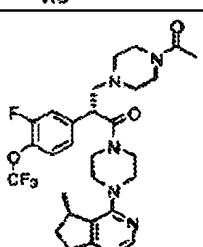
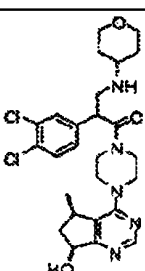
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
231		(S)-3-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	485,3
232		(R)-3-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	485,3
233		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	545,3
234		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554,3
235		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554,3

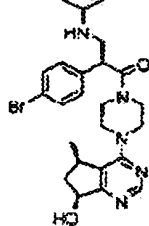
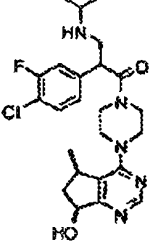
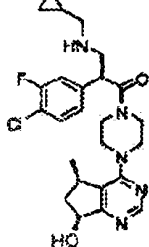
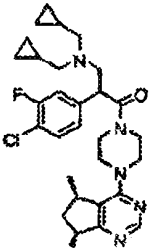
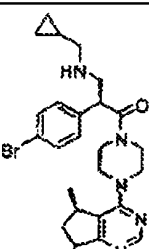
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
236		(S)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	581,3
237		(R)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	581,3
238		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	595,3
239		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	595,3
240		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pipemzin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	534,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
241		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	m/z 502/504 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
242		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	m/z 476 [M+H] ⁺
243		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 488 [M+H] ⁺
244		(S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 542 [M+H] ⁺
245		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 514/516 (isótopo de Br) [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
246		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 518 520 [M+H] ⁺
247		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 476, 478 [M+H] ⁺
248		(S)-2-(4-bromofenil)-3-((ciclopropilmetil)(metilamino)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 528/530 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
249		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	LCMS (APCI+) m/z 488 490 [M+H] ⁺
250		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-dichlorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	504,3

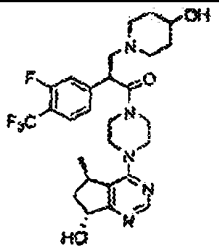
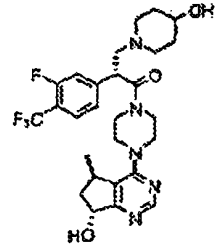
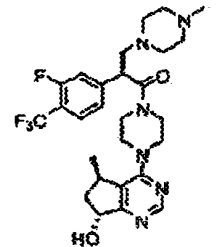
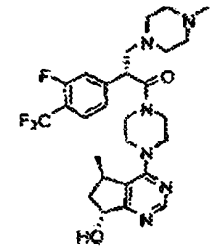
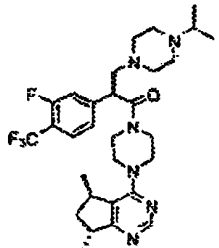
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
251		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	550,3
252		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,3
253		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	514,3
254		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	514,3
255		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	513,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
256		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	552,3
257		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	552,3
258		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	551,3
259		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	551,3
260		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	579,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
261		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	579,3
262		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	520,3
263		(S)-3-amino-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	480,2
264		(S)-3-amino-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	480,1
265		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	492,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
266		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	m/z 520, 522 [M+H] ⁺
267		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	m/z 520, 522 [M+H] ⁺
268		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 562, 564 [M+H] ⁺
269		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	m/z 562, 564 [M+H] ⁺
270		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 532, 534 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
271		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 532, 534 [M+H] ⁺
272		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,3
273		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	571,3
274		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	546,2
275		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	504,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
276		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	534,3
277		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	522,3
278		(R)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	562,2
279		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilo(metilamino)propan-1-ona	518,2
280		(S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	478,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
281		(S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	478,2
282		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona	443,2
283		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	520,2
284		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	520,2
285		(S)-3-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	434,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
286		2-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-(dimetilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	545,3
287		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	532,2
288		(S)-3-(terc-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	506,3
289		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	567,6
290		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	552,3

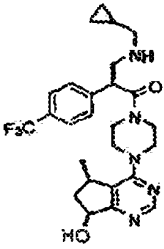
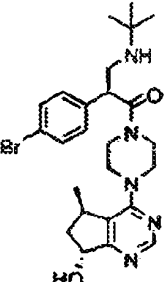
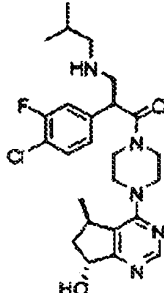
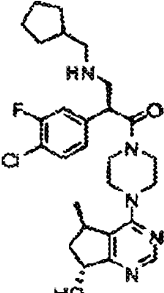
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
291		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	488,3
292		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	562,2
293		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	518,2
294		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	518,3
295		(S)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	534,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
296		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-3-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	504,2
297		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(tertbutilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	516,2
298		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(isobutilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isobutilamino)propan-1-ona	m/z 490, 492 [M+H] ⁺
299		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 516, 518 [M+H] ⁺

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
300		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	m/z 502, 504 [M+H] ⁺
301		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona	524,2
302		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((2-hidroxietil)(isopropil)amino)propan-1-ona	502,3
303		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	510,2
304		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	552,3

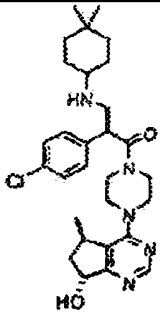
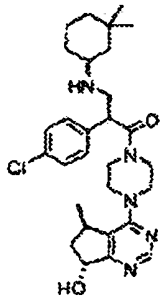
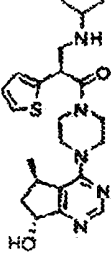
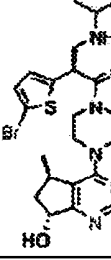
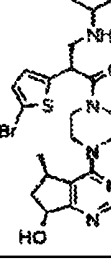
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
305		(S)-3-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	467,2
306		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	552,2
307		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	538,2
308		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	572,3
309		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(3,3-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	570,3

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
310		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4,4-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	526,4
311		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(3,3-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	526,3
312		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(tiofen-2-il)propan-1-ona	430,3
313		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	508,2
314		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	508,2

ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
315		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	550,2
316		(R)-2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	503,2
317		(S)-2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	503,2
318		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	550,2
319		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	520,2

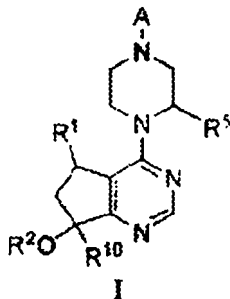
ES 2 372 774 T3

TABLA 1 (continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN 1H
320		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	506,2
321		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	464,2
322		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	506,2
323		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	476,2
324		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	476,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



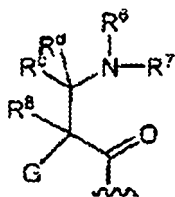
y enantiómeros resueltos, diastereoisómeros resueltos y sales de los mismos, en la que:

R¹ es Me;

R² es H;

R⁵ es H;

A es



G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R⁹ o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, OCH₃, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ o Me, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃), hidroxi-(cicloalquilo C₃-C₆), fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, o

R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C₁-C₃), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y alquilo C₁-C₃;

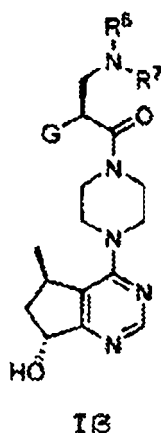
R^c y R^d son H,

R⁸ es H;

cada R⁹ es independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₆), CF₃, OCF₃, S(alquilo C₁-C₆), CN, OCH₂-fenilo, CH₂O-fenilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆) y C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂;

R¹⁰ es H.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula IB:



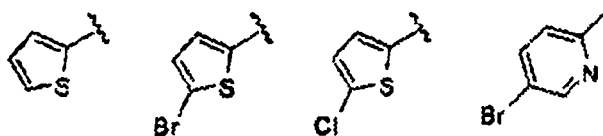
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, Me, etilo, isopropilo, CN, CF₃, OCF₃, SMe, OMe y OCH₂Ph.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que G es fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 4-(OCH₂Ph)-fenilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo o 4-metilfenilo.

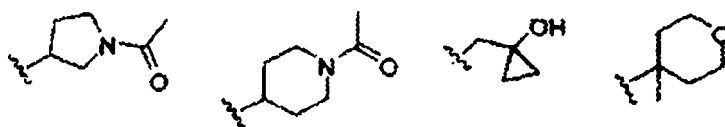
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G es un tiofeno o piridina opcionalmente sustituido con halógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que G se selecciona de las estructuras:



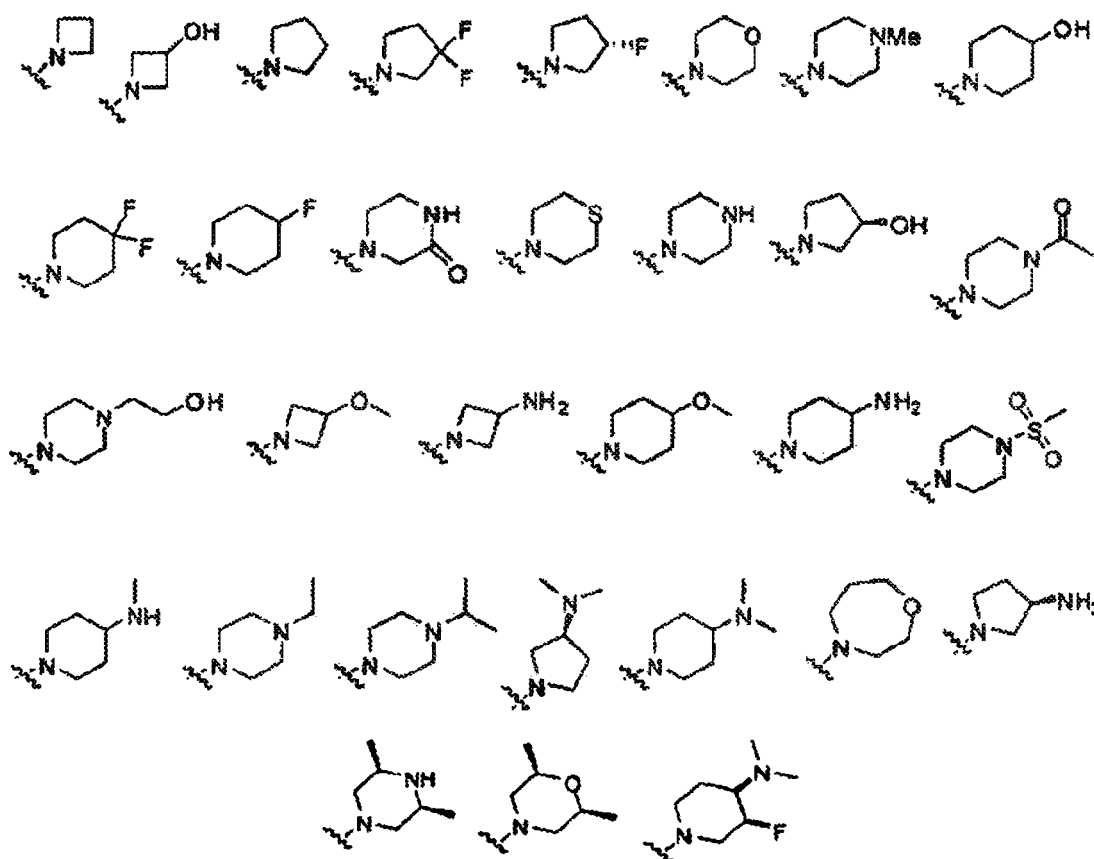
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, OCH₃, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl o Me, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con OCH₃, hidrox-(cicloalquilo C₃-C₆), fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con CH₃ o C(=O)CH₃, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 3-pentilo, OCH₃, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH(CH₃)OH, CH₂CH(CF₃)OH, CH₂CF₃, CH₂CH₂F, CH₂C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH(CH₃), CH₂C(=O)N(CH₃)₂, CH₂C(=O)NH(iPr), CH₂CH₂C(=O)NH₂, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclopentilo, CH₂-tBu (neopentilo), ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo, CH₂-(pirid-3-ilo), 4-hidroxyciclohex-1-ilo, CH(CH₃)CH(OH)fenilo, CH(fenil)CH₂OH, CH(tetrahidropiranil)CH₂OH, CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), CH₂CH₂(morfolinilo), CH₂(tetrahidropiranilo), CH₂CH₂(tetrahidropiranilo), pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo,

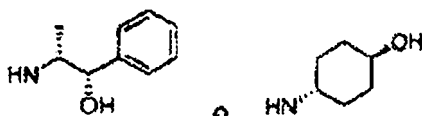


10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , OCH_3 , $C(=O)CH_3$, NH_2 , $NHMe$, $N(Me)_2$, $S(O)_2CH_3$ y alquilo (C_1 - C_3).

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 10, en el que NR^6R^7 se selecciona de las estructuras:



12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que NR^6R^7 es NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHPr$, $NHiPr$, $NHtBu$, $NH(CH_2-tBu)$, $NH(CH_2-ciclobutilo)$, $NH(CH_2-ciclopentilo)$, $NH(CH_2-piridilo)$, $NH(ciclohexilo)$, $NH(3-pentilo)$, $NHCH(isopropilo)_2$, $NH(CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NH(CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CH_2CH_2OMe)$, $NH(CH_2CN)$, NMe_2 , $NMeEt$, $NMePr$, $NMe(iPr)$, $NMe(CH_2-ciclobutilo)$, $NMe(CH_2-ciclopentilo)$, $NMe(CH_2-ciclohexilo)$, $NMe(CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OH)$, $NMe(CH_2CH_2OMe)$, $NMe(CH_2CH_2CH_2OMe)$, NEt_2 , $NEtPr$, $NEt(iPr)$, $NEt(CH_2-ciclobutilo)$, $NEt(CH_2-ciclopentilo)$, $NEt(CH_2-ciclohexilo)$, $NEt(CH_2CH_2OH)$, $NEt(CH_2CH_2CH_2OH)$.



ES 2 372 774 T3

13. Un compuesto de fórmula 1B, como se define en la reivindicación 2, seleccionado de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 372 774 T3

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

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

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

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

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

(S)-2-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 372 774 T3

- (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- (S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- (S)-3-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-3-(terc-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-1-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-3-(terc-butylamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isobutylamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((2-hidroxietil)(isopropil)amino)propan-1-ona;
- (S)-3-amino-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-3-(4,4-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-3-(3,3-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4,4-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-3-(3,3-dimetilciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;

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

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

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

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

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

(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona; y

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

14. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 372 774 T3

- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- 5 (R)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)propan-1-ona;
- 10 (R)-3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 15 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona;
- 20 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;
- 25 (R)-3-(3-aminoazetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 30 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 35 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxipiperidin-1-il)propan-1-ona;
- 40 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;
- 45 (R)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;
- 50 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)propan-1-ona;
- 55 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 60 (R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona;
- 65 (R)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;

ES 2 372 774 T3

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

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

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

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

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

(R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;

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

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

(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;

(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona;

(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;

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

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

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

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

(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;

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

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

(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)propan-1-ona;

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

(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona;

(R)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;

(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;

ES 2 372 774 T3

- (S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;
- 5 (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- 10 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 15 (S)-2-(4-bromofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-3-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 20 (S)-2-(4-bromofenil)-3-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(4-clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 25 (R)-2-(4-clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;
- 30 (R)-2-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona;
- (R)-2-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona;
- 35 (R)-2-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-3-amino-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- 40 (S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- 45 (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;
- 50 (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(3-fluoro-4(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- 55 (R)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona;
- 60 (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)propan-1-ona;
- (S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- 65 (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona;
- (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona;

ES 2 372 774 T3

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

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

(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona; y sales de los mismos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar en terapia médica.

17. Un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno hiperproliferativo.