

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 955**

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: **07799329 .3**
96 Fecha de presentación: **05.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049500**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **CICLOPENTA[D]PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA CINASA AKT.**

30 Prioridad:
06.07.2006 US 818762 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
**ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US y
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;
LI, Jun;
CHABOT, Christine;
BANKA, Anna.L.;
WALLACE, Eli. M. 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 2 372 955 T3

DESCRIPCIÓN

Ciclopenta [D] pirimidinas como inhibidores de la proteína cinasa AKT

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención**

- 5 [0001] Esta invención se refiere a novedosos inhibidores de serina/treonina proteína cinasas (por ejemplo, AKT y cinasas relacionadas), a las composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores y a los procedimientos para preparar estos inhibidores. Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

Descripción del estado de la técnica

- 10 [0002] Las proteína cinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en restos de tirosina, serina y treonina de proteínas mediante la transferencia del fosfato terminal (gamma) desde el ATP. A través de las rutas de transducción de la señal, estas enzimas modulan el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, es decir, virtualmente todos los aspectos de la vida celular que de una manera 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, se ha relacionado la actividad normal de las PK con un conjunto de trastornos que varía desde enfermedades relativamente no peligrosas para la vida tales como la psoriasis, a enfermedades extremadamente virulentas tales como el glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteína cinasas son un tipo importante de dianas para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) Nature Rev. Drug Discovery 1:309).

- [0003] De manera significativa, se informa a menudo que la fosforilación y/o la expresión atípica de las proteínas es uno de los efectos causantes de la proliferación celular anormal, la metástasis y la supervivencia celular en el cáncer. Se han implicado específicamente en el cáncer la regulación y/o la expresión anormal de diversas cinasas, entre las que se incluyen Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3, entre muchas otras.

- [0004] Las proteína cinasas incluyen dos tipos; proteína tirosina cinasas (PTK) y serina treonina cinasas (STK). Las enzimas proteína cinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina cinasas que se expresan en exceso en una variedad de tumores humanos. Una de las dianas mejor caracterizadas de los productos del lípido PI3K es la 57 KD serina/treonina proteína cinasa Akt, en la dirección 3' de PI3K en la ruta de transducción de la señal (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 AKT8 sumamente transformante. Debido a su elevada homología de la secuencia con las proteína cinasas A y C, Akt se denomina también Proteína Cinasa B (PKB) y Relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, concretamente Akt1, Akt2 y Akt3, que presentan una homología global del 80% (Staal, S.P. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. 84: 5034; Nakatani, K. (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 257: 906; Li y col. (2002) Current Topics in Med. Chem. 2: 939-971; WO 2005/113762). Las isoformas Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio con homología *pleckstrin* en el término N, un dominio 35 cinasa catalítico y una corta región reguladora en el término C. Además, Akt2 y 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 se produce mediante una cinasa aún desconocida (presuntamente nombrada PDK2, aunque se ha implicado en este proceso a PDK1 40 (Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9: 393), autofosforilación (Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275: 8271) y cinasa unida a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 11211). La activación de Akt requiere su fosforilación requiere su fosforilación en el residuo Ser 473 en el motivo hidrófobo del extremo C (Brodbeck y col. (1999) J. Biol. Chem. 274: 9133-9136; Coffey y col. (1991) Eur. J. Biochem. 201: 475-481; Alessi y col. (1997) Curr. Biol. 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la cinasa, se requiere la bis(fosforilación) para la máxima 45 actividad de la cinasa.

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

- [0006] Se ha explorado la diana PI3K/Akt/mamífero de la ruta de la rapamicina (mTOR) para dirigir la terapia inhibidora de pequeñas moléculas (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 las células tumorales que tienen elevados niveles de Akt (Kim y col. (2005) Current Opinion in Invest. Drugs 6(12): 1250-1258; Luo y col. (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6): 977-986).

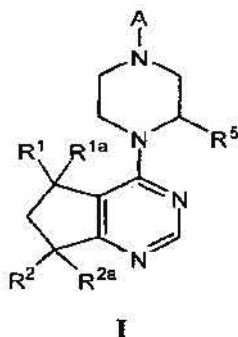
[0007] El desarrollo de inhibidores de la cinasa que dirigen rutas anormalmente reguladas y de manera última dan como resultado una enfermedad es de enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhiba (1) el reclutamiento de Akt para la membrana celular, (2) la activación de PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) una de las dianas en la dirección 3' de Akt podría ser un valioso agente anticanceroso ya sea como una terapia independiente o en unión con otros procedimientos aceptados.

[0008] La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2005/0130954 y el documento WO 2005/051304 A dan a conocer, *entre otros*, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se indica que los compuestos son útiles en el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

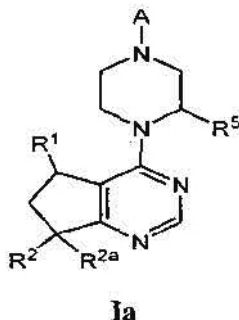
10 **[0009]** Esta invención proporciona compuestos novedosos que inhiben las proteína cinasas AKT. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades y dolencias que se pueden tratar mediante la inhibición de las proteína cinasas AKT.

[0010] La presente invención incluye compuestos que tienen la Fórmula general 1:



15 y sus enantiómeros y sales, en los que A, R¹, R^{1a}, R², R^{2a} y R⁵ son como se define a continuación.

[0011] Un aspecto adicional de la presente invención incluye los compuestos que tienen la Fórmula general Ia:



y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos y sales, en los que A, R¹, R², R^{2a} y R⁵ son como se define a continuación.

20 **[0012]** La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o Ia, o uno de sus enantiómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

[0013] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de tratar enfermedades o dolencias médicas en un mamífero mediadas por las proteína cinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o Ia, o uno de sus enantiómeros, solvatos, o sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad eficaz para tratar o evitar dicho trastorno. Las dolencias mediadas por la proteína cinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

30 **[0014]** En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la producción de proteína cinasas AKT en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de Fórmula I o Ia, o uno de sus enantiómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una proteína cinasa AKT.

[0015] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de las proteína cinasas AKT, que comprenden poner en contacto dicha cinasa con un compuesto de Fórmula I o Ia.

[0016] Se pueden usar los compuestos inventivos ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. De acuerdo con esto, esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o Ia o uno de sus enantiómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0017] Esta invención proporciona también compuestos de Fórmula I o Ia y sus enantiómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables para uso como medicamentos en el tratamiento de las dolencias mediadas por la proteína cinasa AKT.

10 **[0018]** Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I o Ia, o uno de sus enantiómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, para la terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una dolencia mediada por la proteína cinasa AKT.

[0019] Esta invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la proteína cinasa AKT, comprendiendo dicho kit un compuesto de Fórmula I o Ia, o uno de sus enantiómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, un recipiente y opcionalmente un prospecto o marca indicando un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

[0020] Esta invención incluye además procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de esta invención.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

DEFINICIONES

[0021] El término “alquilo” tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo se puede sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación.

25 Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 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, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,2-dimetilpropilo ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

35 **[0022]** El término “alquilenio” tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilenio se puede sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

40 **[0023]** El término “alqueniilo” tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 , carbono-carbono, en el que el radical alqueniilo se puede sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva, e incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 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.

[0024] El término “alquiniilo” tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquiniilo se puede sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

[0025] Los términos “cicloalquilo”, “carbociclo”, “carbociclilo” y “anillo carbocíclico” tal como se usan en la presente memoria descriptiva se usan de manera indistinta y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene entre tres a doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en el que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo de

cicloalquilo o heterocíclico aromático saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos del anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5] [5,6] o [6,6], o como sistemas de tipo puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Se puede sustituir opcionalmente el cicloalquilo de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva.

[0026] El término "(cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂)" incluye ciclopropilo-CH₂, ciclopentilo-CH₂ y ciclohexilo-CH₂.

[0027] El término "hidroxi (alquilo C₁-C₈)" incluye un grupo alquilo de 1-8 carbonos sustituido con un grupo hidroxilo. El hidroxilo puede estar sustituido en cualquier lugar en el grupo alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂-CH₂CHOH y similares.

[0028] "Arilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado o parcialmente insaturado, o a un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico. Los grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. Se pueden sustituir opcionalmente los grupos arilo de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva.

[0029] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" tal como se usan en la presente memoria descriptiva, se usan indistintamente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos del anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y los átomos restantes del anillo, en el que uno o más átomos del anillo se pueden sustituir opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxilo. "Heterociclilo" incluye también radicales en los que radicales heterociclo se fusionan con un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático, saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, 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-indolil quinolizínico y N-piridil ureas. Se incluyen también restos espiro dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede unirse a C o unirse a N donde esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolina-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria descriptiva se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva.

[0030] El término "heteroarilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un radical aromático monovalente con un anillo de 5, 6, o 7 miembros e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínico, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Se incluyen también los restos espiro dentro del alcance de esta definición. Se pueden sustituir opcionalmente grupos heteroarilo de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria descriptiva.

[0031] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a carbono y los heteroarilos se unen en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5, o 6 de una pirazina, en la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofuranilo, tiofuranilo, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3,4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiozalona, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Los ejemplos adicionales de heterociclos unidos a 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.

[0032] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos unidos a nitrógeno y los heteroarilos se unen 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-indazola, en la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina y en la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

5 **[0033]** El término “halógeno” tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa flúor, cloro, bromo o yodo.

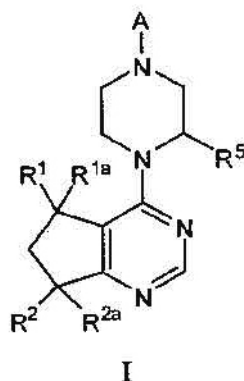
[0034] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos “compuesto de esta invención”, “compuestos de la presente invención” y “compuestos de Fórmula I o Ia” incluyen los compuestos de Fórmula I o Ia y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos y sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables).

[0035] Debe entenderse que en los ejemplos en los que se usan dos o más radicales en sucesión 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. De esta manera, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

15 **INHIBIDORES DE AKT**

[0036] Los compuestos inventivos de Fórmula I o Ia son útiles para inhibir las proteína cinasas AKT. Los compuestos de Fórmula I o Ia pueden ser también útiles como inhibidores de las tirosina cinasas así como de las serina y treonina cinasas además de las AKT. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para las enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de la ruta de señalización de la proteína cinasa AKT y las rutas del receptor de la tirosina y serina/treonina cinasa.

[0037] En general, la invención incluye compuestos de Fórmula I:



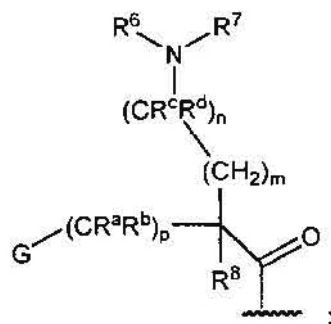
y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos y sales, en los que:

[0038] R^1 y R^{1a} se seleccionan de manera independiente entre H, Me, Et, $CH=CH_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

25 **[0039]** R^2 y R^{2a} se seleccionan de manera independiente entre H o F;

[0040] R^5 es H, Me, Et, o CF_3 ;

[0041] A es



[0042] G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno.

- [0043]** R^6 y R^7 son independientemente H, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH₂), (cicloalquilo 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 , hidroxicicloalquilo (C_3-C_6), fluorocicloalquilo (C_3-C_6), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo C_1-C_3 o C(=O)alquilo(C_1-C_3), o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, oxo, O(alquilo C_1-C_6), CN, F, NH₂, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6)₂, tetrahidropirano, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo,
- 10 **[0044]** o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃ y alquilo(C_1-C_3);

[0045] R^a y R^b son H,

- [0046]** o R^a es H y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

[0047] R^c y R^d son H o Me, o

[0048] R^c y R^d junto con el átomo al cual se unen forman un anillo ciclopropilo;

[0049] R^8 es H, Me, u OH,

- [0050]** o R^8 y R^6 , junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos en el anillo;

[0051] cada uno de R^9 es de manera independiente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_6), CF₃, OCF₃, S(alquilo C_6C_1), CN, OCH₂-fenilo, CH₂O-fenilo, NH₂, NO₂, 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; y m, n y p son de manera independiente 0 o 1.

- 25 **[0052]** En una realización adicional, la invención incluye compuestos de Fórmula Ia:



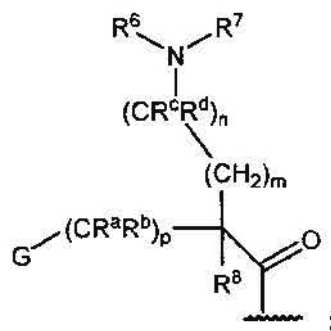
y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, solvatos y sales, en los que:

[0053] R^1 es H, Me, Et, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

[0054] R^2 y R^{2a} son H o F;

- 30 **[0055]** R^5 es H, Me, Et, o CF₃;

[0056] A es



[0057] G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^9 ;

[0058] R^6 y R^7 son de manera independiente H, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH₂), (cicloalquilo 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 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 de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre 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,

[0059] o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃ y alquilo(C_1-C_3);

[0060] R^a y R^b son H,

[0061] o R^a es H y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno;

[0062] R^c y R^d son H o Me;

[0063] R^8 es H, Me, o OH,

[0064] o R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno;

[0065] cada uno de R^9 es de manera independiente 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, 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; y

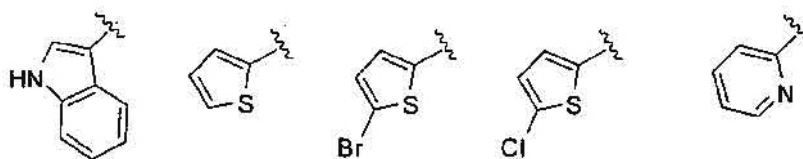
[0066] m, n y p son de manera independiente 0 o 1.

[0067] En referencia al grupo G de la Fórmula I o la, entre los ejemplos se incluyen fenilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos R^9 seleccionados de manera independiente entre F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, SCH₃, OCH₂Ph y ciclopropilo. Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 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-timetilfenilo, 3-timetilfenilo, 4-timetilfenilo, 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 and 4-(OCH₂Ph)-fenilo.

[0068] Los ejemplos adicionales del grupo G de Fórmula I o la incluyen cuando R^9 se selecciona de manera independiente entre I, NO₂ y terc-butilo. Las realizaciones a modo de ejemplo incluyen 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo y 4-terc-butilfenilo.

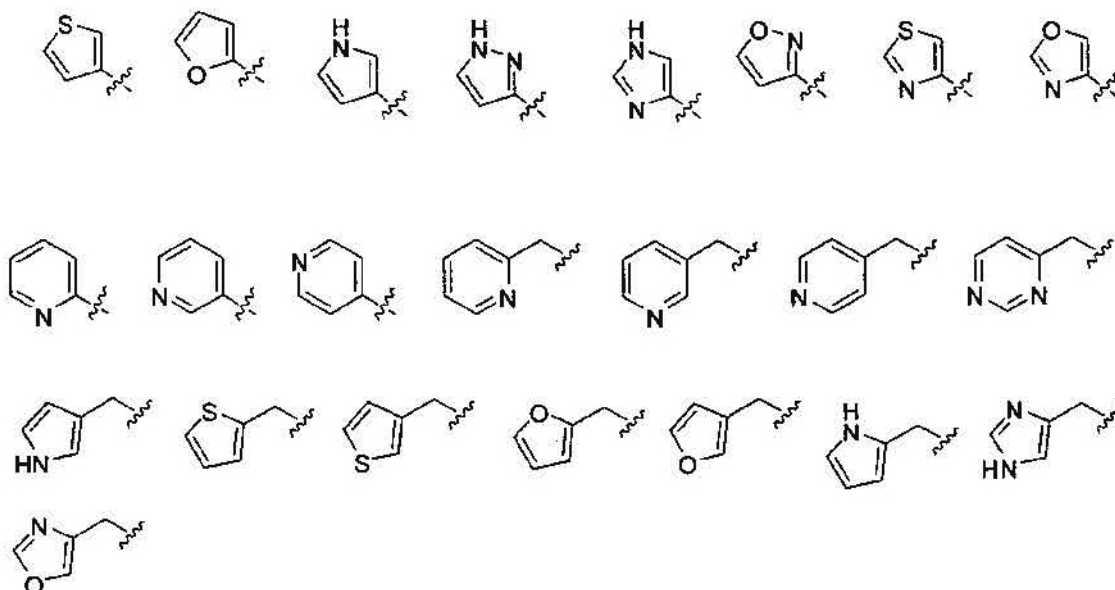
[0069] En referencia al grupo G de Fórmula I, la frase "heteroarilo monocíclico de 5-6 miembro o bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido por halógeno" incluye tiofenos, piridinas e indoles, opcionalmente sustituidos por halógenos.

Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, las estructuras:

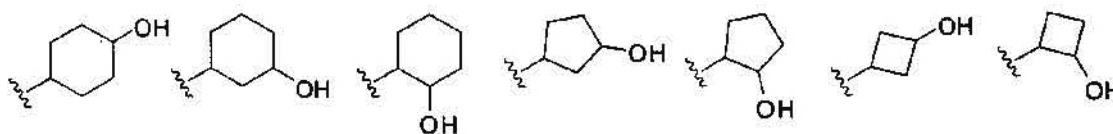


[0070] En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, el término "(cicloalquilo C_3-C_6)-(CH₂)" incluye ciclopropil-CH₂, ciclobutil-CH₂, ciclopentil-CH₂ y ciclohexil-CH₂.

[0071] En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, el término "V-(CH₂)₀₋₁" incluye, pero no se limita a, las 5 siguientes estructuras:



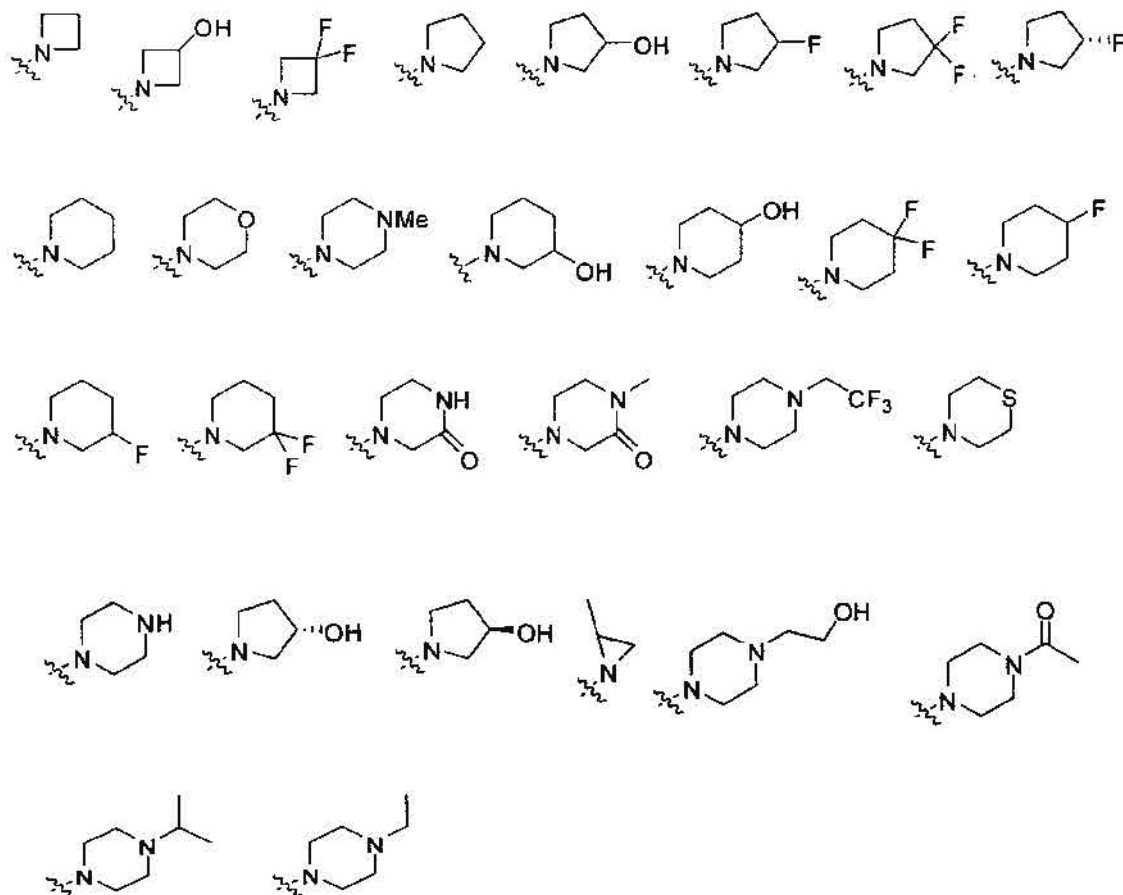
[0072] En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, el término "hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6)" incluye, pero no se limita a, las siguientes estructuras:



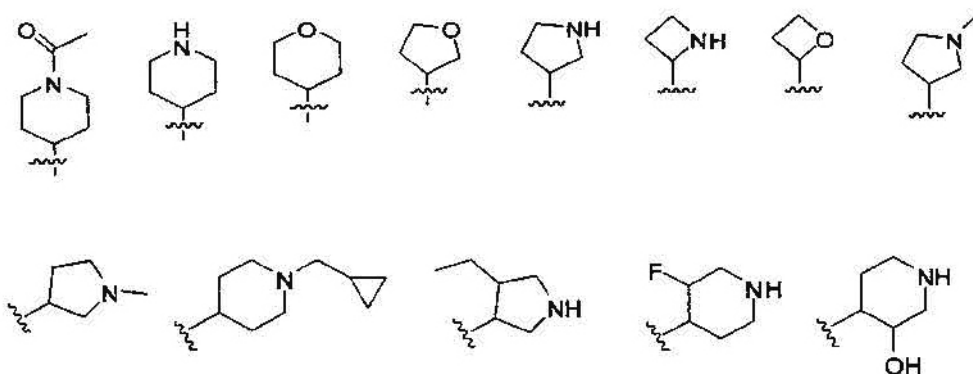
10 **[0073]** En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, la frase "alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, OMe y CN" incluye, pero no se limita a, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂, CH₂CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂, CH₂OMe, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CH(OMe)CH₂, CH₂CH₂CH(OMe)CH₃, CH₂C(OMe)(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₂CN, CH₂CH(CN)CH₂, CH₂CH₂CH(CN)CH₃, CH₂C(CN)(CH₃)₂ y similares.

15 **[0074]** En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, en algunas realizaciones, el término "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene entre uno y dos heteroátomos del anillo seleccionados de manera independiente entre N, O y S.

[0075] En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, la frase " R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual se unen formas un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃ y alquilo(C_1-C_3)" incluye, pero no se limita a las siguientes estructuras:



[0076] En referencia a los grupos R^6 y R^7 de Fórmula I o Ia, la frase "heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo C_1-C_3 o $C(=O)$ (alquilo C_1-C_3)" incluye, pero no se limita a las siguientes estructuras:



5

[0077] En una realización de Fórmula I o Ia, R^2 y R^{2a} son H. En otra realización, R^2 y R^{2a} son F.

[0078] En otra realización de Fórmula I o Ia, R^2 es H y R^{2a} es F.

[0079] En una realización de Fórmula I o Ia, R^5 es H. En otra realización, R^5 es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

10 **[0080]** En otra realización R^5 es etilo.

[0081] En una realización de Fórmula I o Ia, R^1 es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En otra realización, R^1 es H.

[0082] En una realización de Fórmula I o Ia, R^{1a} es hidrógeno.

[0083] En otra realización R¹ y R^{1a} se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno, metilo, etilo, CH=CH₂ (vinilo) y CH₂OH. En realizaciones particulares, R¹ es metilo y R^{1a} es hidrógeno, R¹ es etilo y R^{1a} es hidrógeno, R¹ es CH=CH₂ y R^{1a} es hidrógeno, R¹ es CH₂OH y R^{1a} es hidrógeno, o ambos R¹ y R^{1a} son metilo.

5 [0084] En una realización de Fórmula I o Ia, R¹ es CH₂OH. En una realización adicional, R¹ es CH₂OH en la configuración (R). En una realización adicional, R¹ es CH₂OH en la configuración (S). En una realización adicional, R^{1a} puede ser H.

[0085] En una realización de Fórmula I o Ia, R¹ es CH=CH₂. En una realización adicional, R¹ es CH=CH₂ en la configuración (R). En una realización adicional, R¹ es CH=CH₂ en la configuración (S). En una realización adicional,
10 R^{1a} puede ser H.

[0086] En una realización de Fórmula I o Ia, R¹ es etilo. En una realización adicional, R¹ es etilo en la configuración (S). En una realización adicional, R^{1a} puede ser H.

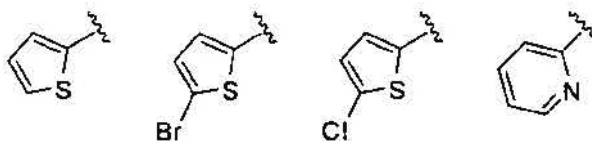
[0087] En una realización de Fórmula I o Ia, G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre F, Cl, Br, Me, etilo, isopropilo, CN, CF₃, OCF₃, SMe, OMe y CH₂OF.
15 Las realizaciones de G a modo de ejemplo incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 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-(CH₂OF)-fenilo.
20

[0088] En algunas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno o tres grupos seleccionados de manera independiente entre F, Cl, Br, OMe, CN y Me. En realizaciones particulares, G se selecciona entre 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo y 4-trifluorometilfenilo.
25

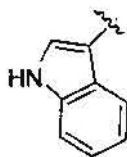
[0089] En algunas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre 1, NO₂, terc-butilo y OCH₂-fenilo. En realizaciones particulares, G se selecciona entre 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo y 4-(OCH₂-fenil)fenilo.
30

[0090] En otra realización; G es 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 4-trifluorometoxifenilo.

[0091] En una realización, G puede ser un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En algunas realizaciones, G puede ser un tiofeno o una piridina, opcionalmente sustituidos
35 por halógenos. Las realizaciones particulares incluyen:



[0092] En otra realización, G puede ser un heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno. En algunas realizaciones, G puede ser un indol, opcionalmente sustituido por un halógeno. Las realizaciones particulares incluyen:



40

[0093] En una realización, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, (cicloalquilo C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquilo 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, hidroxi-(cicloalquilo C₃-C₆), fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo C₁-C₃ o C(=O)(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

[0094] En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ pueden ser (cicloalquilo C₃-C₆)-CH₂, heteroarilo-(CH₂), cicloalquilo C₃-C₆, hidroxi-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con C(=O)CH₃, o (alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, oxo, OMe, CN y F.

10 **[0095]** En realizaciones particulares R⁶ o R⁷ puede ser H.

[0096] En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, oxo, CN o F. En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser metilo, etilo, isopropilo, -C(=O)H, CH₂CH₂OH, CH₂-tBu (neopentilo) o CH₂CF₃.

15 **[0097]** En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre O(alquilo C₁-C₆), OH, oxo, CN o F. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser propilo, isobutilo, tercbutilo, 3-pentilo, CH(isopropilo)₂, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe o CH₂CN.

20 **[0098]** En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre tetrahidropiraniilo, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo. En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂(tetrahidropiraniilo), CH₂(tetrahydrofuranilo), CH₂(morfolinilo), CH₂(oxetanilo), CH₂(piperidinilo) o CH₂(pirrolidinilo).

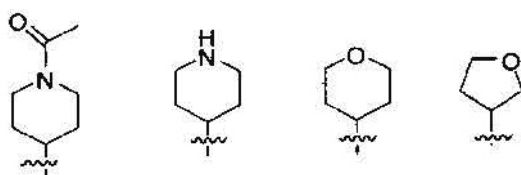
[0099] En otra realización R⁶ o R⁷ puede ser C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), o N(alquilo C₁-C₆)₂. En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂NH(CH₃), CH₂N(CH₃)₂, o CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃).

25 **[0100]** En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-ciclopropilo. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-ciclobutilo.

[0101] En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-(pirid-3-ilo). En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-(pirid-2-ilo) o CH₂-(pirid-4-ilo).

30 **[0102]** En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser ciclohexilo. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser ciclopentilo.

[0103] En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ puede ser una de las estructuras:

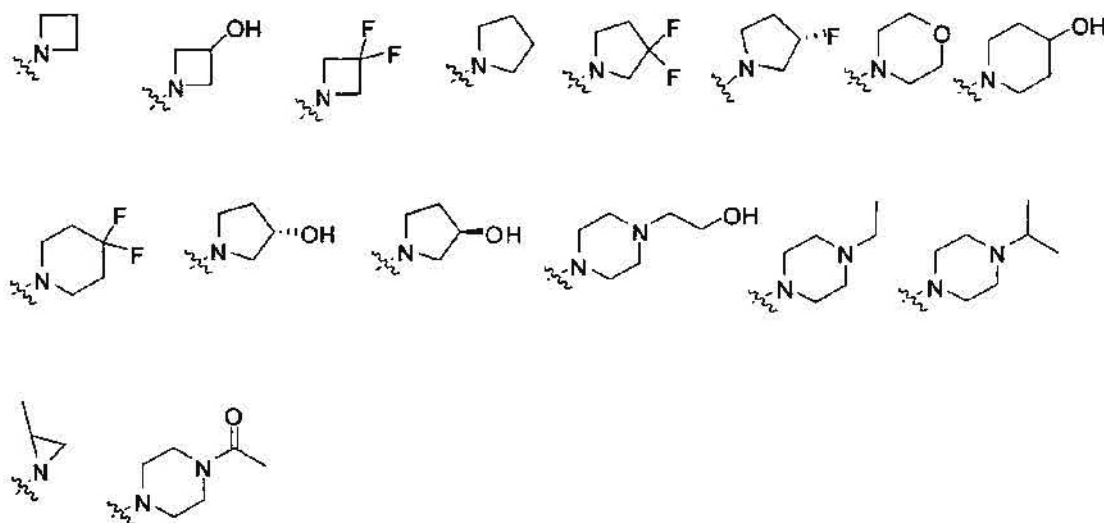


[0104] En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-fenilo.

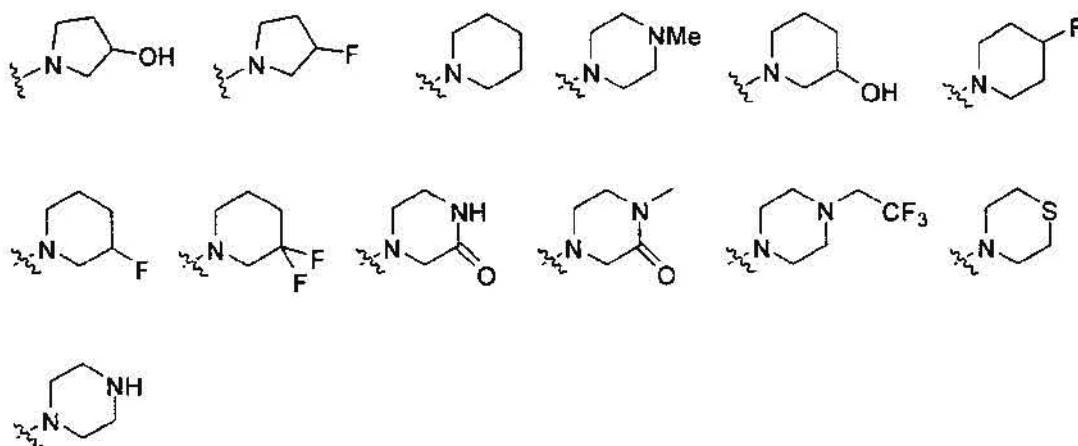
[0105] En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

35 **[0106]** En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser CH(CH₃)CH(OH)fenilo.

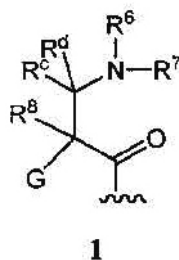
[0107] En otras realizaciones, R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, C(=O)CH₃ y alquilo (C₁-C₃). En realizaciones particulares, NR⁶R⁷ se selecciona entre las estructuras:



[0108] En otra realización, NR^6R^7 incluye las estructuras:

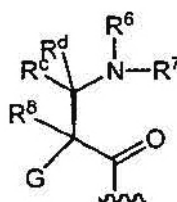


- 5 **[0109]** En algunas realizaciones, R^a es H y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en anillo. En algunas realizaciones, R^7 es H. En una realización particular, R^a es H y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo.
- [0110]** En algunas realizaciones, R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En algunas realizaciones, R^7 es H. En una realización particular, R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo.
- [0111]** En algunas realizaciones R^c y R^d son de manera independiente H o metilo.
- [0112]** En algunas realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo al cual se unen forman un anillo ciclopropilo.
- 15 **[0113]** En una realización de Fórmula I o Ia, m es 1, n es 0, p es 0, de tal manera que A está representado por la fórmula 1:



En la que G, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, R⁸ es H u OH.

[0114] En algunas realizaciones, A tiene la configuración:



5

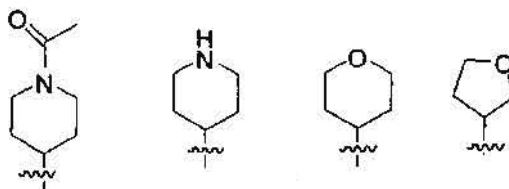
[0115] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R⁹ y R¹⁰ son H. En otras realizaciones, R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo al cual se unen forman un anillo ciclopropilo.

[0116] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R⁸ es H u OH.

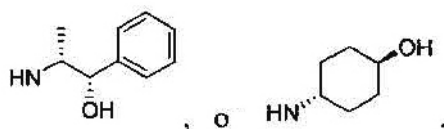
[0117] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, 10 cicloalquilo C₃-C₆, heteroarilo-(CH₂), hidroxí-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, OMe y CN. En realizaciones particulares, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 3-pentilo, CH(isopropilo)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, 15 CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CN, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-tBu, ciclopentilo, ciclohexilo, CH₂-fenilo, CH₂-(pirid-2-ilo), CH₂-(pirid-3-ilo), CH₂-(pirid-4-ilo), 4-hidroxíciclohex-1-ilo, o CH(CH₃)CH(OH)fenilo.

[0118] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R⁶ o R⁷ puede ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno o más F o grupos oxo. En una realización particular, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂CF₃. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser -C(=O)OH.

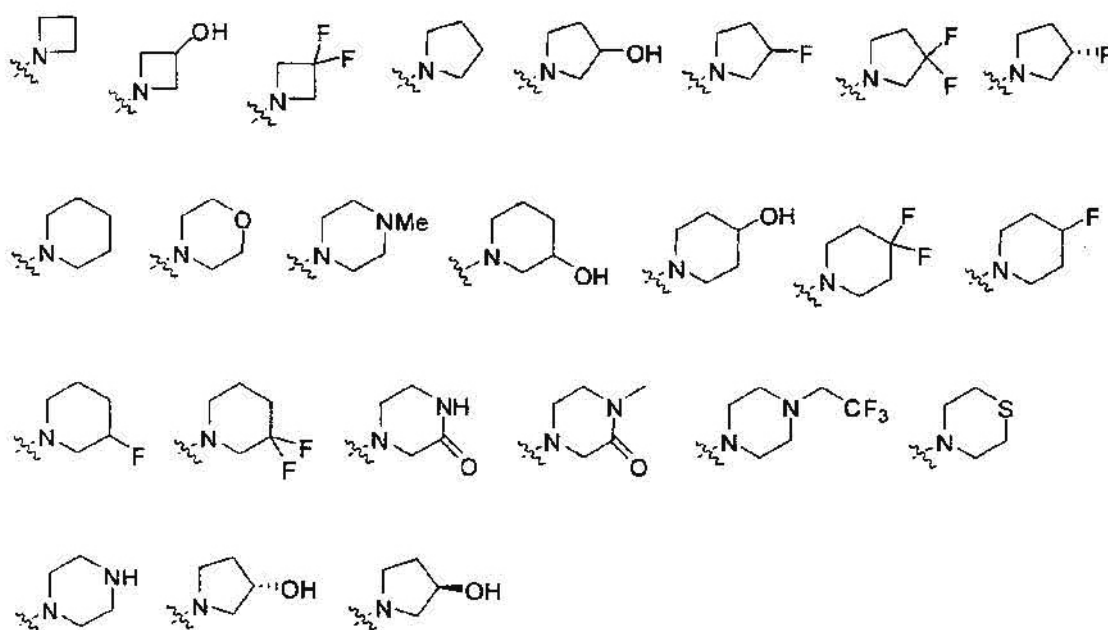
[0119] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R⁶ o R⁷ puede ser un heterociclo de 5-6 20 miembros opcionalmente sustituido con C(=O)CH₃. En realizaciones particulares, R⁶ o R⁷ se puede seleccionar entre las estructuras:



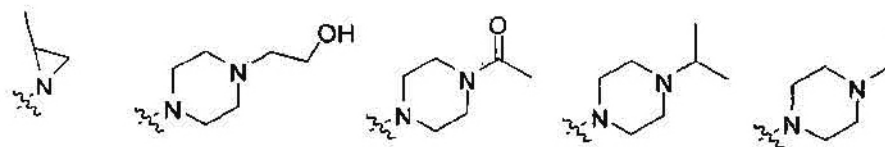
[0120] En realizaciones particulares del grupo A que tienen la Fórmula 1, NR⁶R⁷ es NN₂, NHMe, NHEt, NHPr, 25 NHiPr, NHtBu, NH(CH₂-tBu), NH(CH₂-ciclopropilo), NH(CH₂-ciclobutilo), NH(ciclopentilo), NH(CH₂-piridilo), NH(ciclohexilo), NH(3-pentilo), NHCH(isopropilo)₂, NH(CH₂CH₂OH), NH(CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CH₂CH₂OMe), NH(CH₂CN), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NMe(CH₂-ciclopropilo), NMe(CH₂-ciclobutilo), NMe(CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂CH₂OH), NMe(CH₂CH₂OMe), NMe(CH₂CH₂CH₂OMe) NEt₂, NEtPr, NEt(iPr), NEt(CH₂-ciclopropilo), NEt(CH₂-ciclobutilo), NEt(CH₂CH₂OH), NEt(CH₂CH₂CH₂OH),



[0121] En otras realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R^6 y R^7 junto con el N al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno y que tiene opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre N y O, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre 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 N al cual se unen forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo o piperazinilo en el que dichos anillos de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo y piperazinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, F metilo, CH_2CF_3 y oxo. En realizaciones particulares del grupo A que tienen la Fórmula 1; NR^6R^7 se selecciona entre las estructuras:

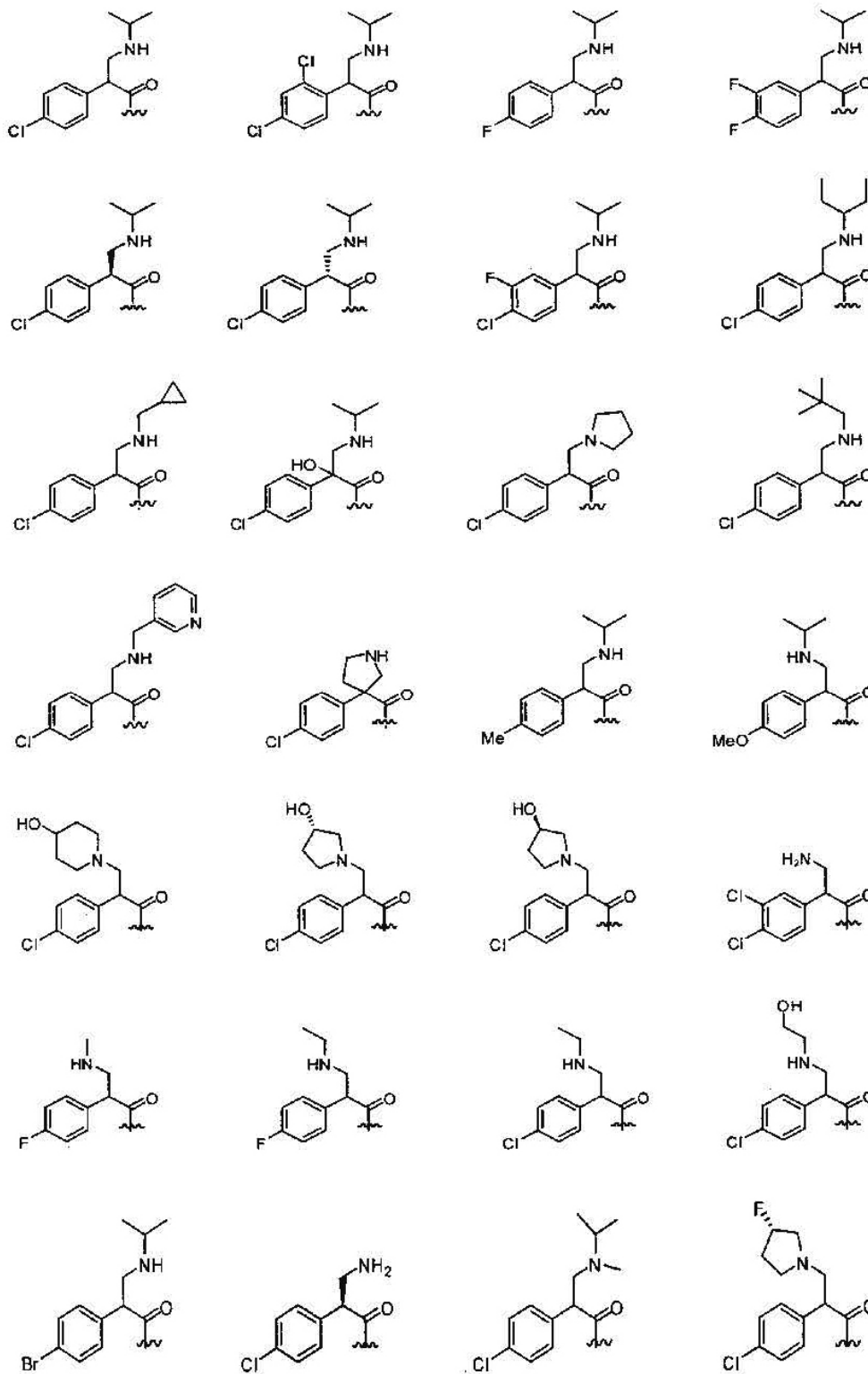


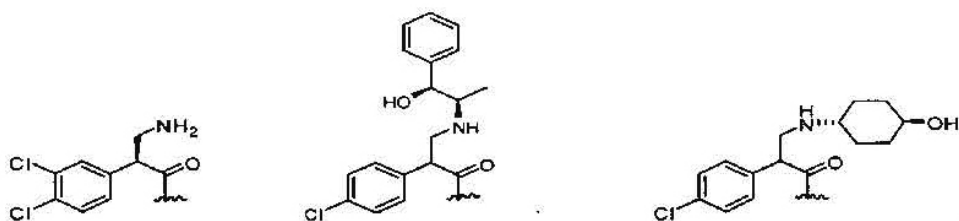
[0122] Las realizaciones adicionales del grupo A que tienen la Fórmula 1, R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$, and alquilo (C_1 - C_3). En realizaciones particulares del grupo A que tienen la Fórmula 1, NR^6R^7 se selecciona entre las estructuras:



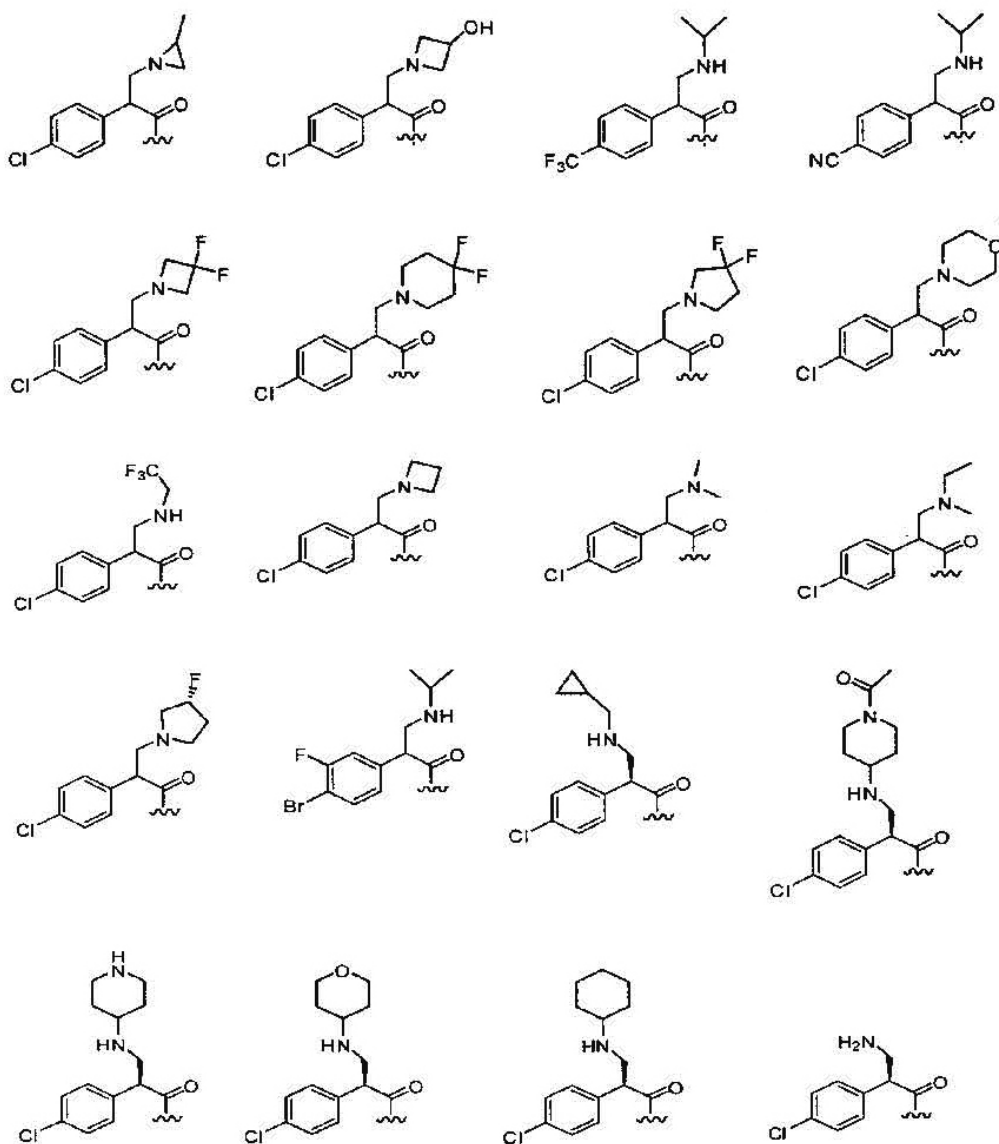
[0123] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 1, R^6 y R^8 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, R^6 y R^8 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo.

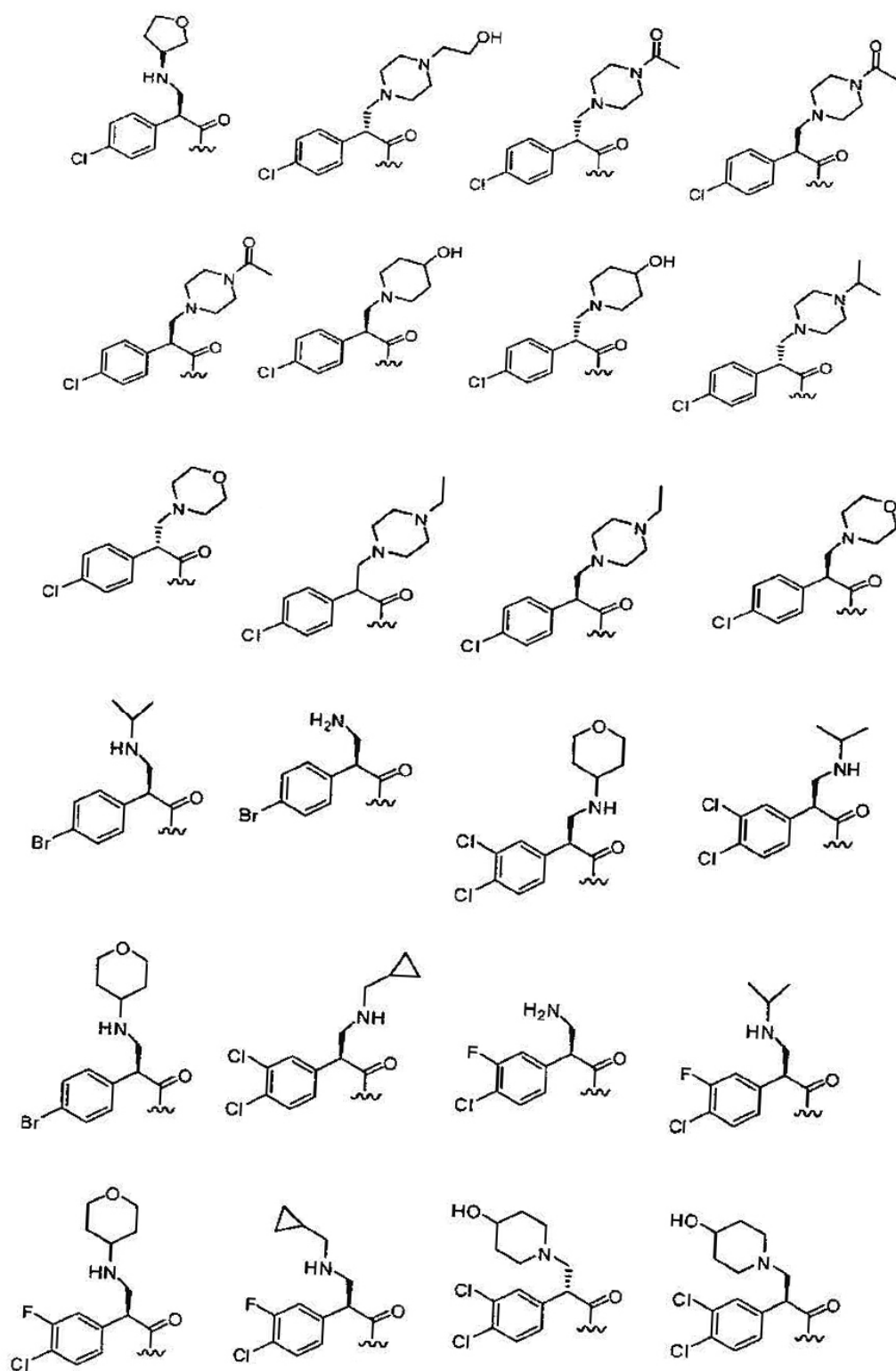
[0124] En realizaciones particulares, el grupo A se selecciona entre las fórmulas:

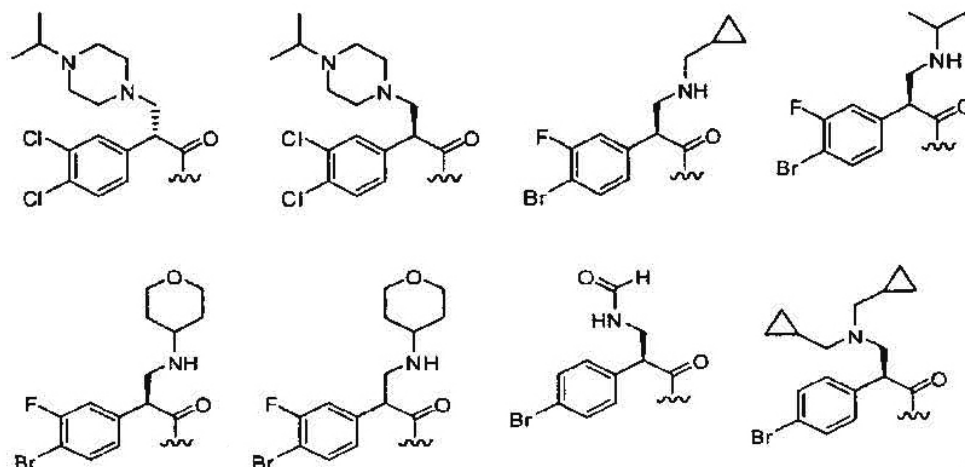




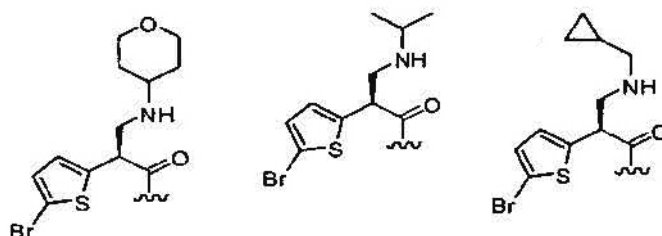
[0125] En realizaciones adicionales, el grupo A se selecciona entre las estructuras:



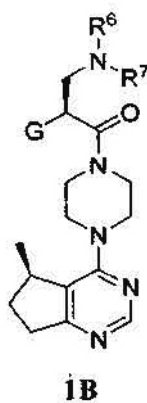




[0126] En realizaciones adicionales, el grupo A se selecciona entre las estructuras:



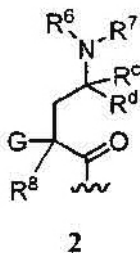
[0127] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula 1B:



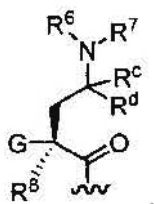
5

en la que G, R⁶ y R⁷ son como se define en la presente memoria descriptiva.

[0128] En otra realización de Fórmula I o Ia, m es 1, n es 1, p es 0, de tal manera que A está representado por la Fórmula 2:



En la que G, R⁶, R⁷, R⁸, R^c y R^d son como se define en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, A tiene la configuración:



5 [0129] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 2, R⁸ es H o me.

[0130] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 2, R^c y R^d son metilo. En otras realizaciones, R^c y R^d son H.

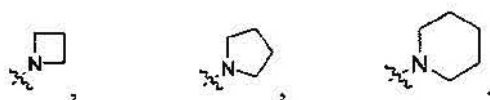
[0131] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 2, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo,

10 [0132] o R⁶ y R⁷ junto con N forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, o azetidinitilo,

[0133] o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo.

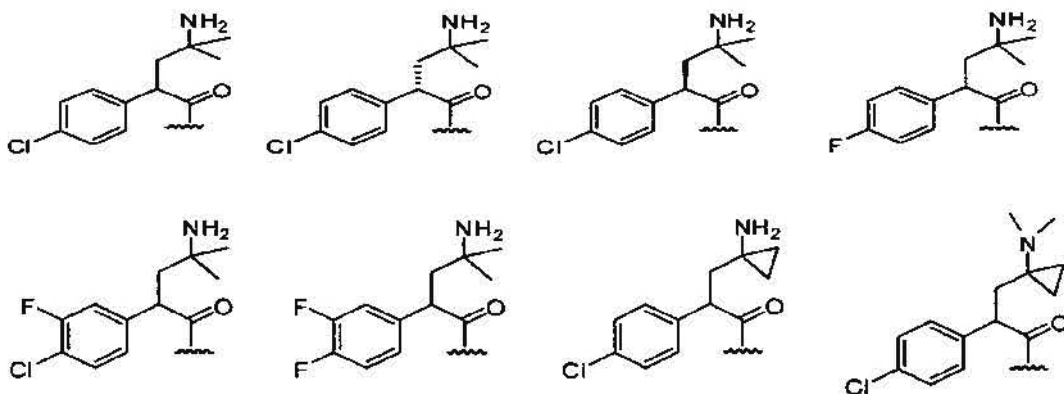
[0134] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 2, NR⁶R⁷ es NH₂, NHMe, NH₂Et, NHPr, NH(iPr), NH(ciclopropilmetilo), NH(ciclobutilmetilo), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt₂, NEtPr, o NEt(iPr).

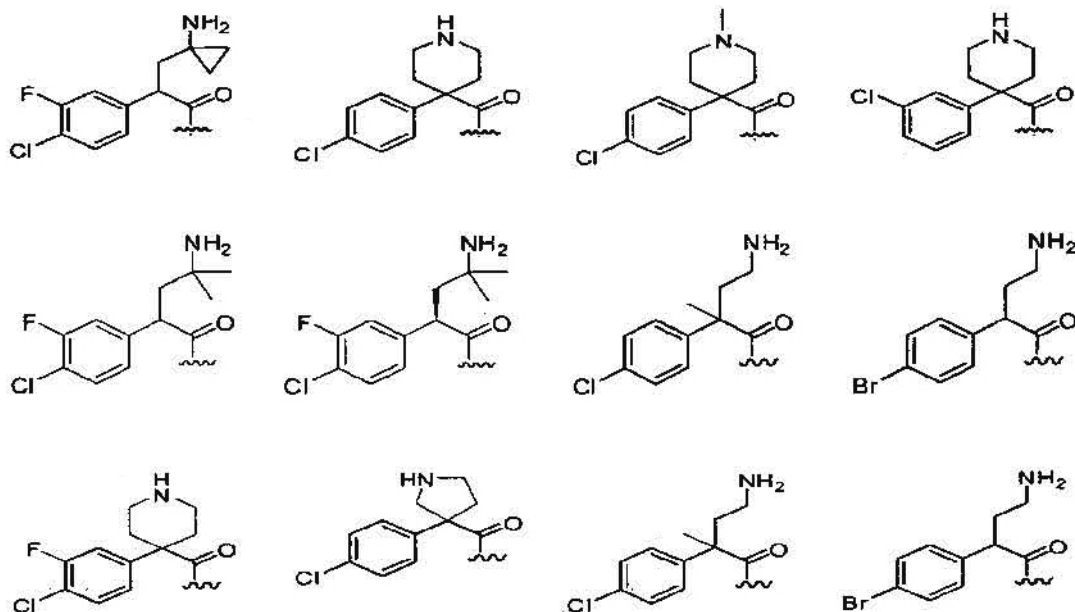
[0135] En otras realizaciones, NR⁶R⁷ se selecciona entre las estructuras:



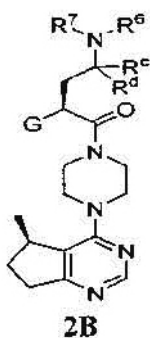
15

[0136] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 2, R⁶ y R⁷ son H. En realizaciones particulares, A se selecciona entre:



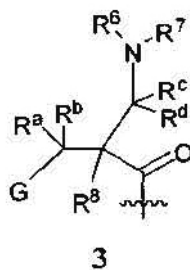


[0137] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula 2B:

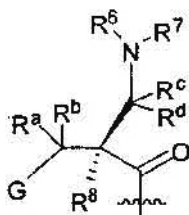


en la que G, R^c, R^d, R⁶ y R⁷ son como se define en la presente memoria descriptiva.

5 [0138] En otra realización de Fórmula I o Ia, m es 1, n es 0 y p es 1, de tal manera que A está representado por la Fórmula 3:



en la que G, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c y R^d son como se define en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, A tiene la configuración:



[0139] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 3, R⁸ es H.

[0140] En algunas realizaciones del grupo A de Fórmula 3, R^c y R^d son H. en otras realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo al cual se unen forman un anillo ciclopropilo.

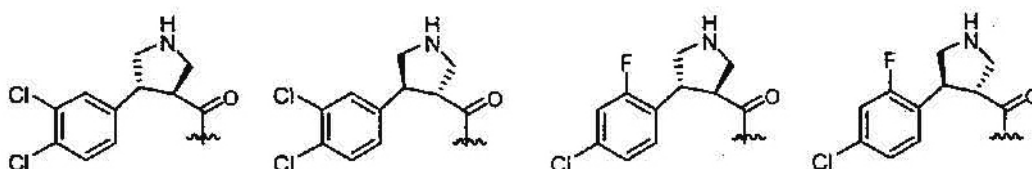
5 [0141] En algunas realizaciones del grupo A de Fórmula 3, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, CH₂-ciclopropilo, o CH₂-ciclobutilo:

[0142] En algunas realizaciones, NR⁶R⁷ de Fórmula 3 es NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH(iPr), NHtBu, NH(CH₂-ciclopropilo), o NH(CH₂-ciclobutilo).

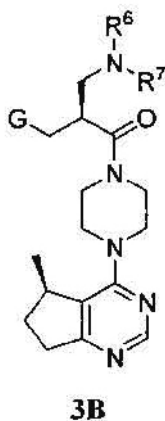
[0143] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 3, R⁶ y R⁷ son H, en realizaciones particulares, A es:



[0144] En otras realizaciones del grupo A de Fórmula 3, R^a y R^b son H y R^c y R^d junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros en el que uno de los átomos del anillo es nitrógeno. En algunas realizaciones, R^b y R⁶ junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R⁷ es H. En algunas realizaciones, R⁷ es H. En realizaciones particulares, A se selecciona entre

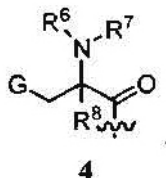


[0145] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula 3B:

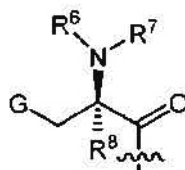


en la que G, R⁶ y R⁷ son como se define en la presente memoria descriptiva.

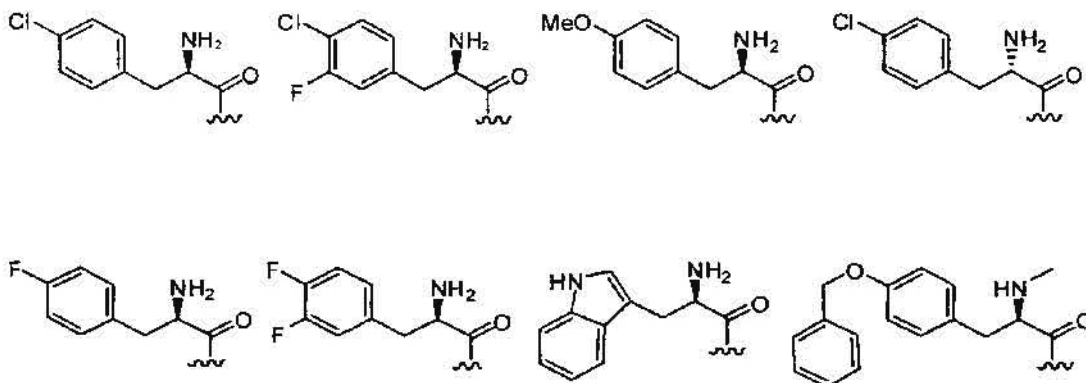
[0146] En algunas realizaciones de Fórmula I o Ia, m es 0, n es 0 y p es 1, de tal manera que A está representado por la Fórmula 4:



5 en la que G, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se define en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, A tiene la configuración:

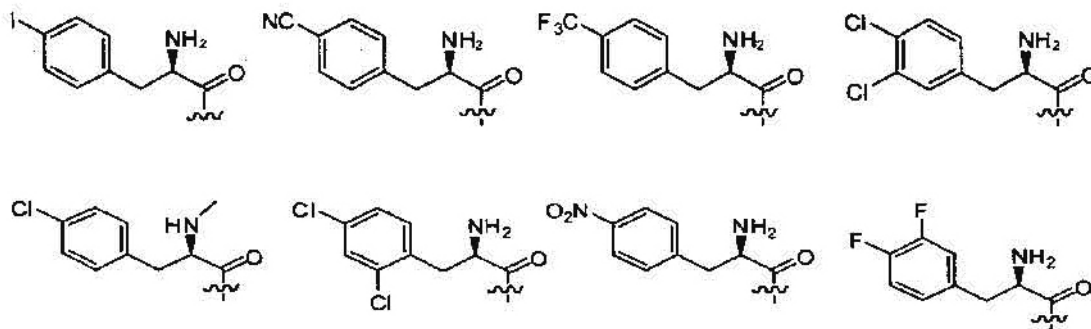


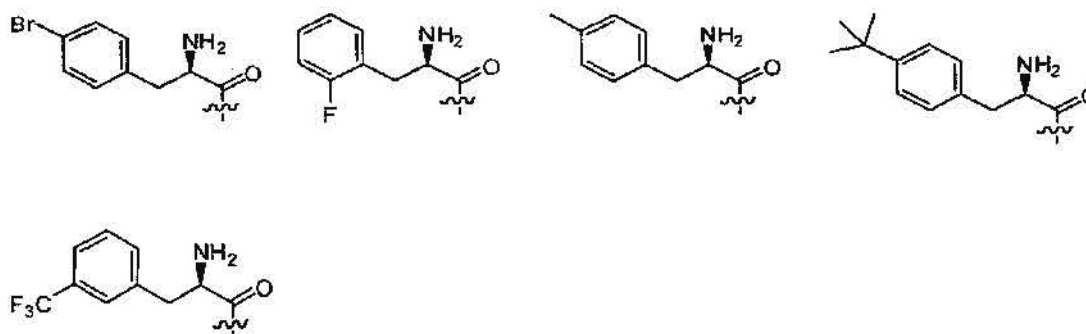
[0147] En algunas realizaciones del grupo A que tienen la Fórmula 4, R⁸ es H. En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ son de manera independiente H o Me. En realizaciones particulares, A se selecciona entre:



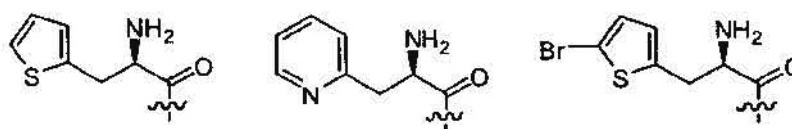
10

[0148] En realizaciones adicionales, A se selecciona entre las estructuras:

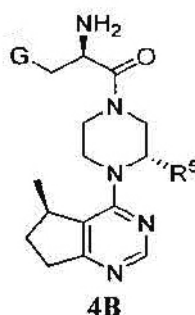




[0149] En realizaciones adicionales, A se selecciona entre las estructuras:



[0150] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula **4B**:



5

en la que G y R⁵ son como se define en la presente memoria descriptiva.

[0151] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; se pueden producir dichos compuestos por tanto como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como sus mezclas. A no ser que se indique de otra forma, se pretende que la descripción o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluya enantiómeros y diastereómeros individuales y sus mezclas, racémicas o de otro tipo. De acuerdo con esto, esta invención incluye también todos los isómeros mencionados, incluyendo las mezclas diastereómeras, los diastereómeros puros y los 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 “diastereómero” se refiere a una pareja de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

[0152] Los compuestos de la presente invención pueden existir también en diferentes formas tautómeras y todas las formas mencionadas quedan comprendidas dentro del alcance de la invención. El término “tautómero” o “forma tautómera” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como un cetoenol e isomerizaciones imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

[0153] En las estructuras que se muestran en la presente memoria descriptiva, cuando no está especificada la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen entre los compuestos de la invención. Donde se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea rayada que representa una configuración particular, entonces este estereoisómero está especificado y definido de esta manera.

[0154] Los compuestos de Fórmula I y Ia incluyen los solvatos y las sales (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

[0155] La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es química y/o toxicológicamente compatible con el resto de ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

[0156] 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 no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se puede usar también para referirse a un complejo en el que la molécula de disolventes es agua.

10 **[0157]** Se describen también profármacos de los compuestos de Fórmula I y Ia.

[0158] Un "profármaco" es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en el compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que se unen covalentemente un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos aminoácidos, mediante una amida o un enlace éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los restos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a los 20 aminoácidos que se producen naturalmente designados comúnmente por símbolos de tres letras e incluye también fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidrolisina, demosina, isodemosina, 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, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

[0159] Se encuentran comprendidos también tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula I o Ia 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 limitarse a, un grupo éster fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, o fosforiloximetil-oxicarbonilo, como los reseñados en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Se incluyen también los profármacos de carbamato de los grupos hidroxilo y amino, como son los profármacos de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxilo. Está comprendida también la derivatización de grupos hidroxilo como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en la que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en el que el grupo acilo está en un éster de aminoácido tal como se ha descrito anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Los ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanilo (C₁-C₆)metilo, 1-(alcanilo(C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanilo(C₁-C₆))etilo, alcocarbonilo(C₁-C₆)metilo, N-alcocarbonilamino-metilo, succinoilo, alcanilo(C₁-C₆), α-aminoalcanilo(C₁-C₄), arilalilo y α-aminoalilo, o α-aminoalilo-α-aminoalilo, en el que cada grupo α-aminoalilo se selecciona de manera independiente entre los L-aminoácidos que se producen naturalmente, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

[0160] Se pueden derivatizar también las aminas libres de los compuestos de Fórmula I o Ia como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en el que R y R' son cada uno de manera independiente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), o bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoalilo natural o un α-aminoalilo natural-α-aminoalilo natural, -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY)Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) y Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (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.

[0161] Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véanse, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 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," por H. Bundgaard p. 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); and e) N. Kakeya y col., Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora por referencia específicamente en la presente memoria descriptiva.

[0162] Alternativa o adicionalmente, el compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales y de acuerdo con esto reacciona con cualquiera de numerosas bases o ácidos inorgánicos u orgánicos para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo dichas sales, pero sin limitarse a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros yoduros,

acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Debido a que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o trisales en un único compuesto.

[0163] Si el compuesto inventivo es una base, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, 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 ácido piranosidílico 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 cinnámico, un ácido sulfónico tal como ácido ptoluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[0164] Si el compuesto inventivo es un ácido, se puede preparar la sal deseada mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. 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 básicas orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

[0165] En algunas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, a no ser que se indique otra cosa, incluye las sales que retienen la efectividad biológica del ácido o base libre correspondientes del compuesto especificado y no son biológicamente o de otra forma indeseables.

[0166] Los compuestos de Fórmula I o Ia incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar los compuestos de Fórmula I o Ia y/o para separar los enantiómeros de los compuestos de Fórmula I o Ia.

[0167] La presente invención comprende también los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a los enumerados en la presente memoria descriptiva, pero por el hecho de que se sustituyen uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los isótopos a modo 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}C , ^{123}I y ^{125}I . Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución del compuesto y/o del sustrato en el tejido. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono 14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede dar como resultado algunas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o disminución de los requisitos de dosificación) y por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles en los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los dados a conocer en los Esquemas y/o en los ejemplos siguientes en la memoria descriptiva, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado.

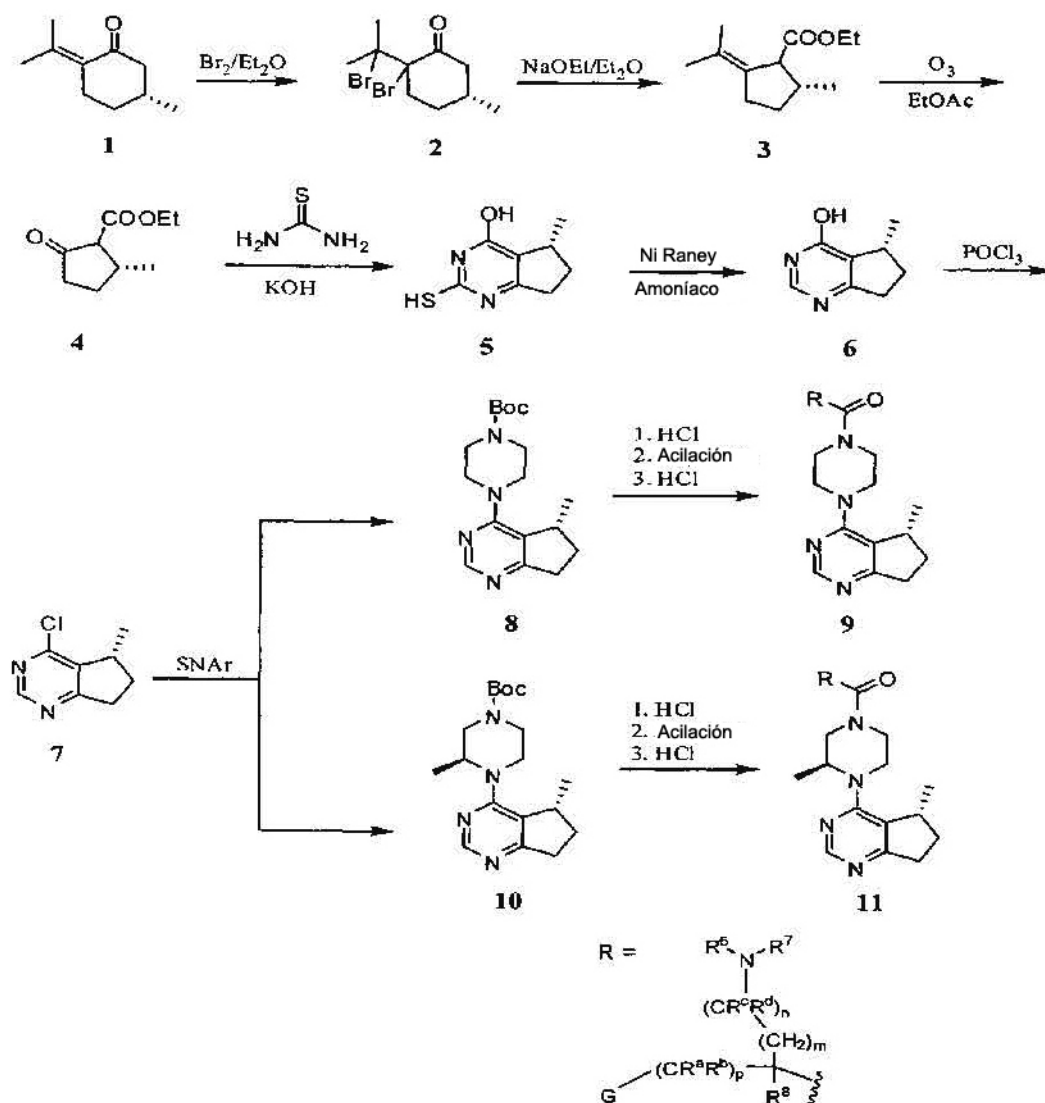
SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I o Ia

[0168] Se pueden sintetizar los compuestos de esta invención mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria descriptiva. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos de los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante los procedimientos descritos por Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, que incluye los suplementos).

[0169] Se pueden preparar los compuestos de Fórmula I o Ia individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Se pueden preparar bibliotecas de compuestos de Fórmula I o Ia mediante un enfoque combinatorio de 'dividir y combinar' o mediante síntesis múltiples en paralelo usando cualquier química de fase en disolución o fase sólida, mediante procedimientos

conocidos para el experto en la materia. De esta manera, 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 Ia, o sus sales.

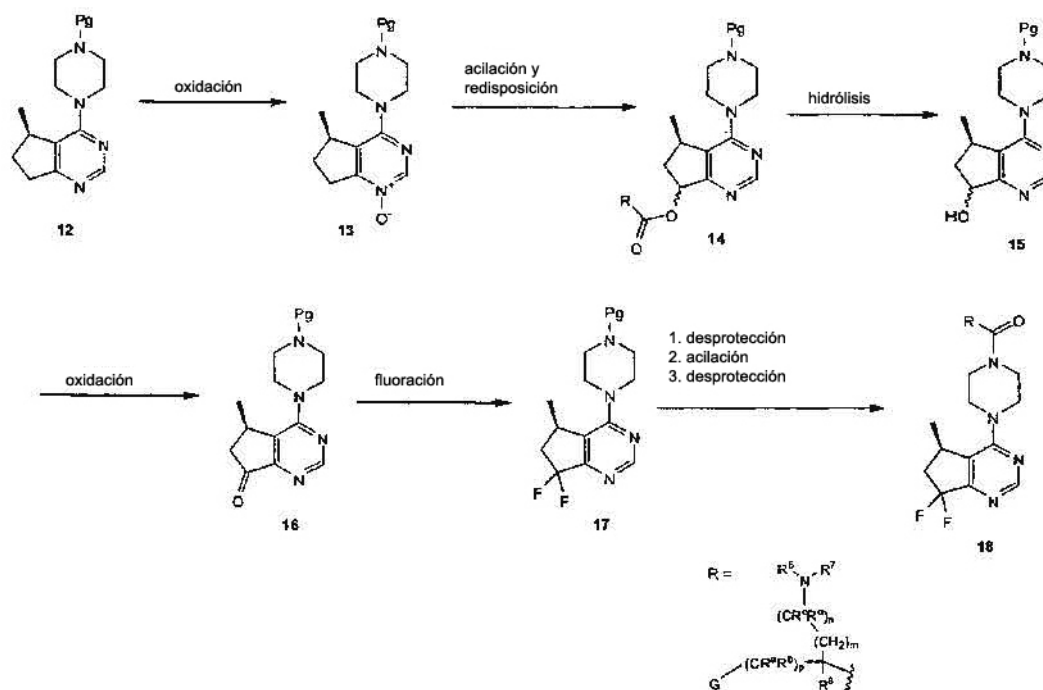
[0170] A efecto ilustrativo, los Esquemas 1-5 y los Esquemas A-K muestran los procedimientos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como los intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas individuales de reacción, véase la siguiente sección de Ejemplos. Las personas expertas en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque se representan gráficamente en los Esquemas y se discuten a continuación los materiales y reactivos de partida específicos, se pueden sustituir fácilmente otros materiales y reactivos de partida para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la materia.



Esquema 1

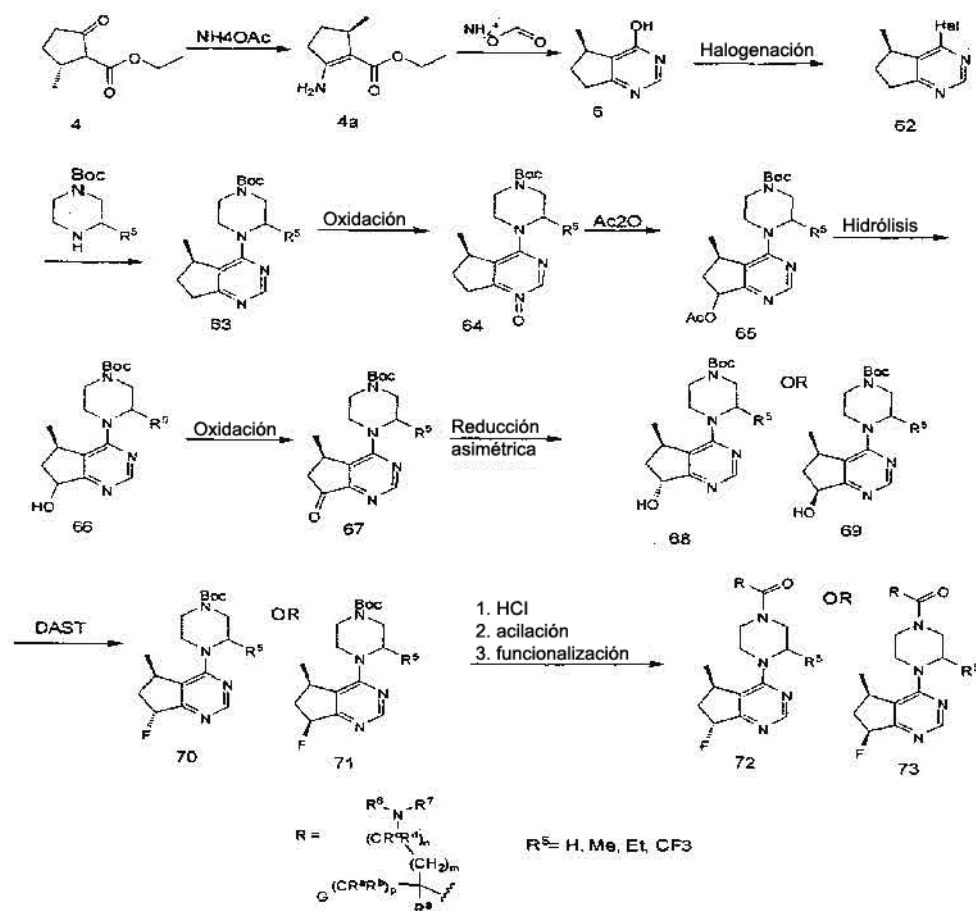
[0171] El Esquema 1 muestra un procedimiento para preparar los compuestos 9 y 11 de Fórmula I o Ia en los que R^1 y R^5 son metilo. De acuerdo con el Esquema 1, se puede preparar el intermedio 3 cromando la (+)-pulegona 1 para proporcionar el dibromuro 2, seguido por el tratamiento del dibromuro 2 con una base tal como etóxido de sodio. La ozonólisis del pulogenato 3 proporciona el cetoéster 4. Se construye el anillo de pirimidina haciendo reaccionar el cetoéster 4 con tiourea en presencia de una base tal como KOH . El grupo mercapto en la posición 2 del compuesto 5 se elimina mediante reducción con el catalizador tal como Ni Raney . La cloración de la hidroxipirimidina 6 proporciona la 4-cloropirimidina 7. La reacción $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ de la cloropirimidina 7 con piperazina 20 proporciona los intermediarios 8 y 10. Tras la desprotección de los intermediarios 8 y 10, la acilación de los derivados de

piperazina con un aminoácido apropiado seguida por una segunda etapa de desprotección proporciona los compuestos 9 y 11, respectivamente.



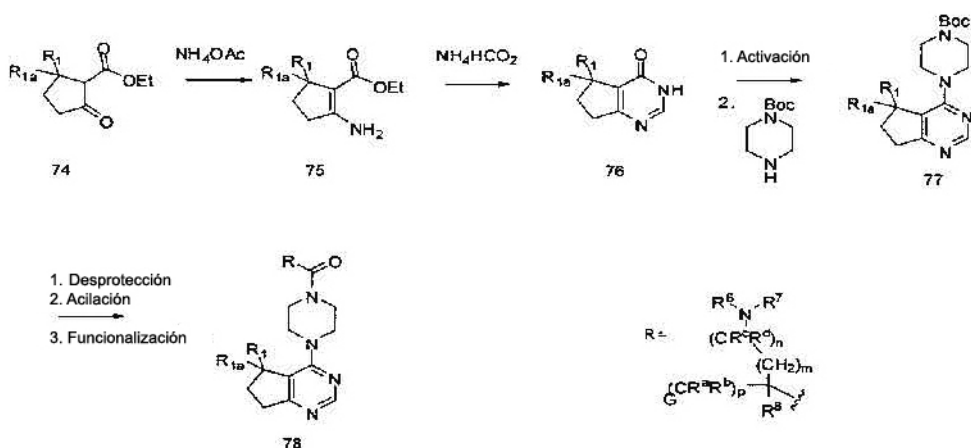
Esquema 2

[0172] El esquema 2 ilustra un procedimiento para preparar el compuesto 18 de Fórmula I o Ia en el que R¹ es metilo, R² y R^{2a} son F y R⁵ es H. De acuerdo con el Esquema 2, la oxidación del compuesto 12 (preparado de acuerdo con el procedimiento del Esquema 1) en el que Pg es un grupo protector de amina apropiado (véase Protective Groups in Organic Synthesis por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7, para los grupos protectores de amina adecuados) usando un agente oxidante apropiado tal como m-CPBA, Oxona, etc., a una temperatura adecuada (por ejemplo, 0°C a temperatura ambiente) en un disolvente apropiado tal como DCM o cloroformo, proporciona el N-óxido 13, que se puede acilar a continuación con un anhídrido apropiado, tal como anhídrido acético y calentarse para proporcionar una mezcla de ésteres 14. La hidrólisis del éster usando una base acuosa, tal como NaOH o LiOH, da como resultado la mezcla de alcoholes secundarios 15, que se puede oxidar a continuación en condiciones normalizadas (véase Comprehensive Organic Transformations de Larock para los ejemplos apropiados de la oxidación de alcoholes a cetonas) para proporcionar la cetona 16. El tratamiento de 16 con un reactivo fluorante, tal como DAST o Deoxo-Fluor, en un disolvente apropiado, tal como DCM o cloroformo, proporciona el compuesto gem-difluoruro 17. La eliminación del grupo protector de nitrógeno del compuesto 17 en las condiciones apropiadas (véase Protective Groups in Organic Synthesis por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7), da como resultado la correspondiente amina desprotegida (no se muestra). La acilación de la piperazina desprotegida usando un reactivo de acoplamiento patrón (véase, por ejemplo, Principles of Peptide Synthesis por Miklos Bodanszky), en presencia o ausencia de una base amina terciaria y en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF; DCM, cloroformo, THF, etc.) con un aminoácido protegido apropiadamente, seguido por la eliminación del grupo protector, da como resultado el compuesto 18.



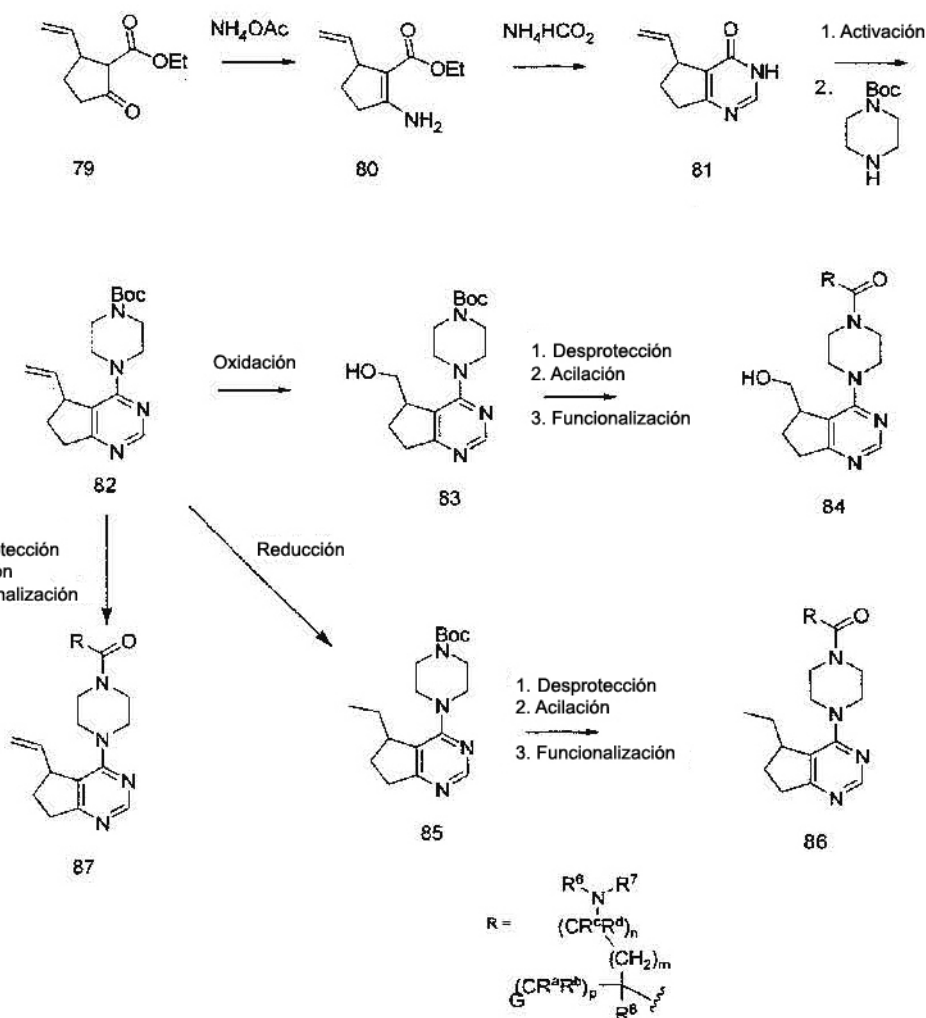
Esquema 3

[0173] El Esquema 3 muestra un procedimiento para preparar los compuestos 70 y 71. De acuerdo con el esquema 3, la aminación del compuesto 4 usando un síntón de amoníaco proporciona el compuesto 4a. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida de 50°C a 250°C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 6. La activación del compuesto 6 usando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂ proporciona la pirimidina activada 62. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C proporciona la piperidina 63. La oxidación, usando, por ejemplo, m-CPBA u Oxona de -20°C a 50°C proporciona el N-óxido 64. El tratamiento con un agente de acilación (por ejemplo, anhídrido acético) seguido por calentamiento (40°C a 200°C) origina la redistribución para dar el compuesto 65. La hidrólisis, usando, por ejemplo LiOH o NaOH de 0°C a 50°C proporciona el alcohol 66. La oxidación, usando por ejemplo, las condiciones de Swern, MnO₄ o el complejo piridina-SO₃ a las temperaturas apropiadas proporciona la cetona 67. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador CBS o un agente reductor de borohidruro en presencia de un ligando quiral proporciona un aumento de cualquiera de la estereoquímica de (R) o (S) en el alcohol 68 o 69. De manera alternativa, se podría usar un agente reductor no quiral (por ejemplo H₂, Pd/C) permitiendo que el grupo metilo en el ciclopentano proporcione selectividad facial y diastereoselectividad. Si la reducción proporciona una diastereoselectividad inferior, los diastereómeros podrían separarse mediante, por ejemplo, cromatografía, cristalización o derivatización. El tratamiento del compuesto 68 o 69 con un agente fluorante (por ejemplo, DAST de -20°C a 100°C) proporciona un aumento de los análogos fluorados con estereoquímica invertida 70 o 71 respectivamente. Finalmente, la desprotección del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación usando un aminoácido apropiadamente funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por la eliminación de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación reductora o la acilación para introducir nuevos sustituyentes) proporciona un aumento de los compuestos finales 72 y 73.



Esquema 4

[0174] El esquema 4 muestra un procedimiento para preparar el compuesto 78. De acuerdo con el Esquema 4, la aminación del compuesto 74 usando un síntón de amoníaco proporciona el compuesto 75. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida de 50° a 250°C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 76. La activación del compuesto 76 usando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 proporciona la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C proporciona la piperidina 77. La desprotección del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación usando un aminoácido apropiadamente funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, la eliminación de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación reductora o la acilación para introducir nuevos sustituyentes) proporciona un aumento de los compuestos finales 78. A continuación pueden someterse estos análogos a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



Esquema 5

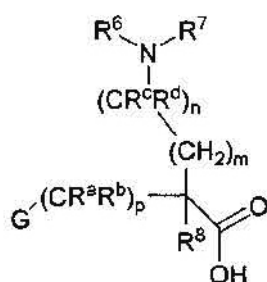
[0175] El Esquema 5 muestra un procedimiento para preparar los compuestos 84, 86 y 87, que incluye una etapa posterior de funcionalización de R^1 . De acuerdo con el Esquema 5, la aminación del compuesto 79 usando un síntón de amoníaco proporciona el compuesto 80. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida de 50°C a 250°C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 81. La activación del compuesto 81, usando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 proporciona la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C, lo que proporciona la piperidina 82. Puede mantenerse intacta la olefina o funcionalizarse, usando, por ejemplo, ozono de -10°C a -50°C, seguido de una elaboración reductora (por ejemplo NaBH_4), lo que puede proporcionar el derivado de hidroximetilo 83. De manera alternativa, la reducción de la olefina, usando, por ejemplo, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ de 0°C a 50°C de 1 atm a 50 atm (101 kPa a 5066 kPa) proporciona un aumento del derivado de etilo 85. La posterior desprotección del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, la acilación usando un aminoácido apropiadamente funcionalizado y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, la eliminación de cualquier grupo protector, la alquilación, la aminación reductora o la acilación para introducir nuevos sustituyentes) proporciona un aumento de los compuestos finales 84, 86 y 87. A continuación se pueden someter estos análogos a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.

[0176] De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I o Ia que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



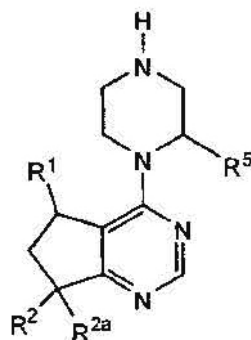
en la que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^5 son como se define en la presente memoria descriptiva, teniendo un aminoácido la fórmula



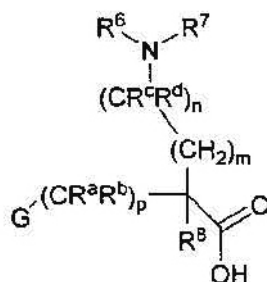
5 en la que G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n y p son como se define en la presente memoria descriptiva.

[0177] En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula Ia, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

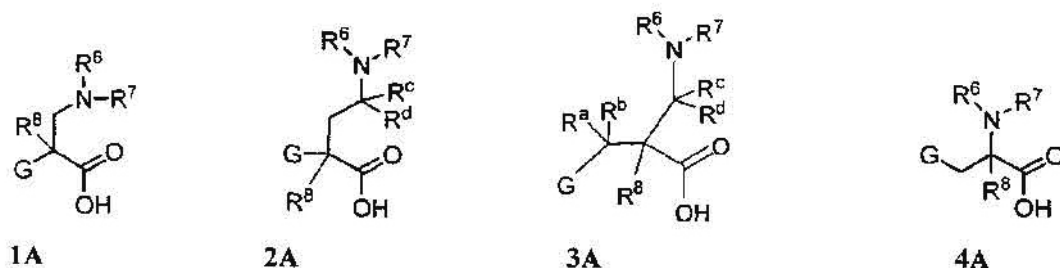


10 en la que R^1 , R^2 , R^{2a} y R^5 son como se define en la presente memoria descriptiva, teniendo un aminoácido la fórmula

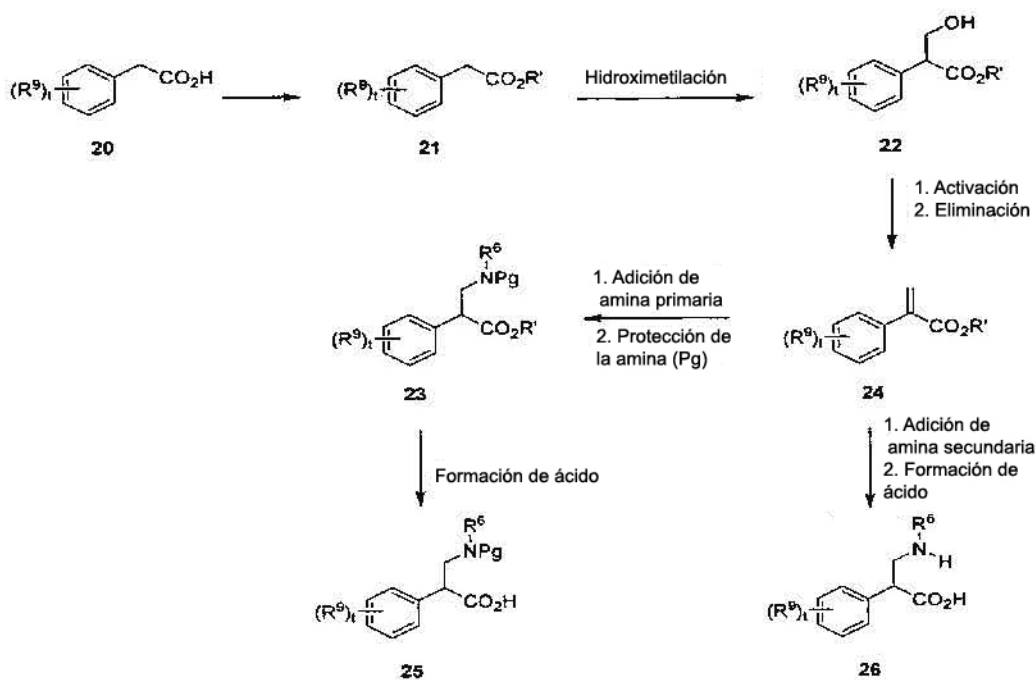


en la que G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n and p son como se define en la presente memoria descriptiva.

[0178] Los aminoácidos usados en la síntesis de los compuestos de Fórmula I o Ia que se ilustran en los Esquemas 1-5 y en los Ejemplos bien están comercialmente disponibles o bien se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos dados a conocer en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los aminoácidos usados para preparar los compuestos de Fórmula I o Ia incluyen los aminoácidos β-fenilglicina que tienen la Fórmula 1A, los aminoácidos γ-fenilglicina que tienen la Fórmula 2A, los aminoácidos β-fenilalanina que tienen la Fórmula 3A y los aminoácidos γ-fenilalanina que tienen la Fórmula 4A.



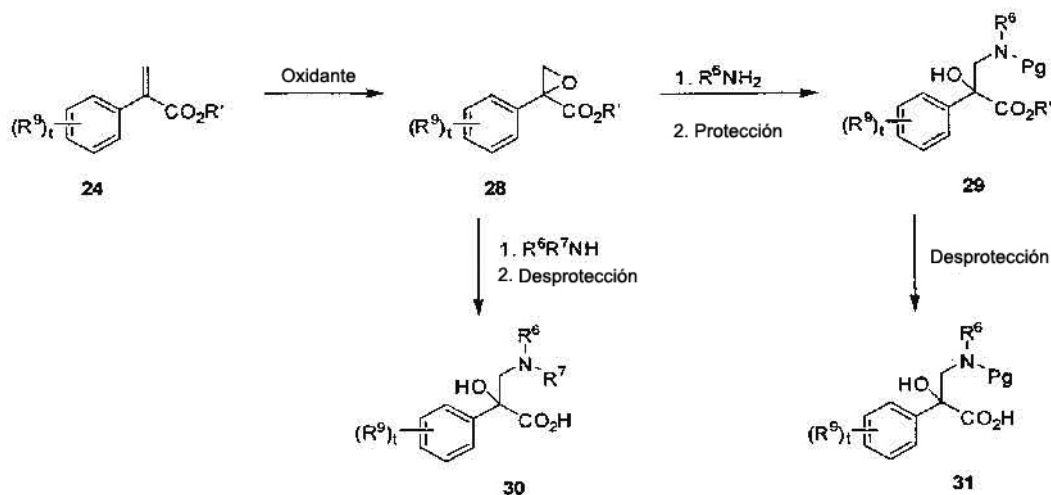
[0179] En los Esquemas A-K se muestran los procedimientos para preparar los aminoácidos de Fórmula 1A-4A.



[0180] El Esquema A ilustra un procedimiento para preparar los aminoácidos de β-fenilglicina 25 y 26 opcionalmente sustituidos de la Fórmula 1A en la que R⁸ es H y R⁶ y R⁹ son como se define en la presente memoria descriptiva, t es 0 a 4 y R⁷ 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' es alquilo usando condiciones estándar tales como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo, MeOH) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como H₂SO₄ concentrado o un agente de acoplamiento tal como DCC/DMAP; o alternatively, mediante el tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo, MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base tal como Net₃/DMAP a una temperatura apropiada (por ejemplo, -30°C a 100°C). La selección apropiada del éster se determina mediante las condiciones requeridas para reformar el ácido y el fin de la síntesis, relacionándose muchos ejemplos y condiciones en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts. Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 5. Se puede llevar a cabo la introducción del grupo hidroximetilo para proporcionar el compuesto 22 mediante el tratamiento con un aldehído apropiado (por ejemplo, formaldehído) en presencia de una base tal como NaOEt a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20°C a temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto 22 para formar un grupo saliente (por ejemplo, un mesilato, tosilato, haluro) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base en exceso tal como Net₃, DIPEA, o DBU a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20°C a temperatura ambiente). En muchos casos, la olefina 24 se puede aislar directamente a partir de este procedimiento. En otros casos, se puede necesitar calentamiento (30°C

a 100°C) o una base adicional (por ejemplo, DBU en el caso del haluro) para completar la eliminación, para proporcionar el compuesto 24. Se puede tratar la olefina activada 24 con la amina primaria deseada (por ejemplo, etilamina) en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20°C a reflujo) para generar el aminoéster intermedio. En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o una amina primaria pobre en electrones o voluminosa, se puede necesitar el calentamiento (por ejemplo 30-240°C en un tubo hermético) o la química de microondas. Se puede llevar a cabo la protección del grupo amina (por ejemplo como grupo Boc) usando Boc₂O en condiciones estándar para proporcionar el compuesto 23 en el que Pg es un grupo protector. Se pueden usar grupos protectores alternativos y se relacionan muchos ejemplos apropiados en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7. La saponificación del éster 23 para formar el aminoácido protegido 25 se puede llevar a cabo usando las condiciones apropiadas para el éster (por ejemplo, disolución acuosa de LiOH para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo).

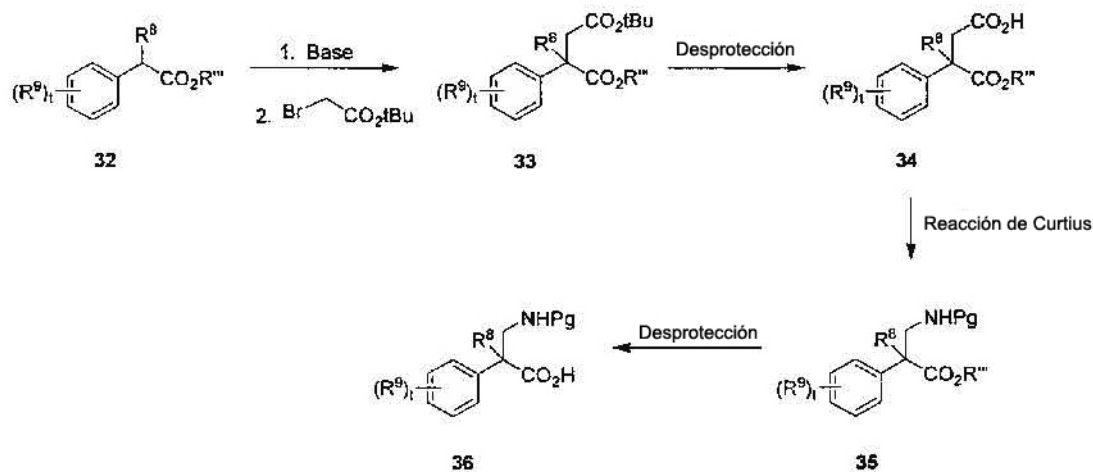
[0181] Alternativamente, se puede tratar la olefina activada 24 con una amina secundaria (por ejemplo, dietilamina) en un disolvente adecuado tal como THF a una temperatura apropiada (por ejemplo, -20°C a reflujo) para generar el aminoéster intermedio (no se muestra). En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o una amina secundaria pobre en electrones/voluminosa, se puede necesitar el calentamiento (por ejemplo, 30-240°C en un tubo hermético) o la química de microondas. Se puede llevar a cabo la saponificación del éster para formar el aminoácido 26 usando las condiciones apropiadas para el éster (por ejemplo, disolución acuosa de LiOH para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo, etc.).



Esquema B

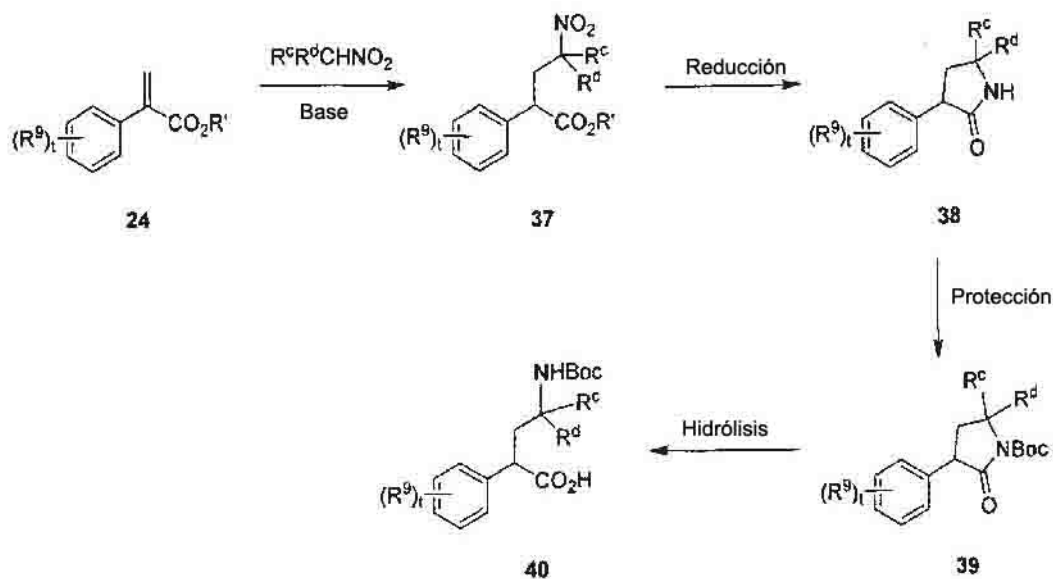
20

[0182] El Esquema B muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de β-fenilglicina 30 y 31 opcionalmente sustituidos de Fórmula 1A en la que R⁸ es OH y R⁶ y R⁹ son como se define en la presente memoria descriptiva, t es 0 a 4 y R⁷ es como se define en la presente memoria descriptiva o un grupo protector de amina. La oxidación del éster insaturado 24 (preparado de acuerdo con el Esquema A), en el que t es 0-4 y R' es alquilo, usando un agente oxidante normalizado tal como MCPBA a una temperatura apropiada (temperatura ambiente a reflujo) proporciona el epóxido intermedio 28. Se puede tratar el intermedio 28 con una amina apropiada, normalmente a elevada temperatura (por ejemplo 50-300°C) y presión elevada (por ejemplo, en un tubo hermético o una bomba) para dar el aminoalcohol 29 o 30. Si se usa una amina secundaria (tal como en la preparación del compuesto 30), se puede usar a continuación la desprotección del éster usando las condiciones relacionadas en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 5 (por ejemplo, LiOH para un éster de metilo, hidrogenación, para un éster de bencilo, etc.). Cuando se usa una amina primaria (tal como en la preparación del compuesto 29), la protección de la amina (por ejemplo, como un grupo Boc, usando anhídrido de Boc) seguida por la desprotección del éster (usando las anteriores condiciones) proporciona el aminoácido hidroxilado 31.



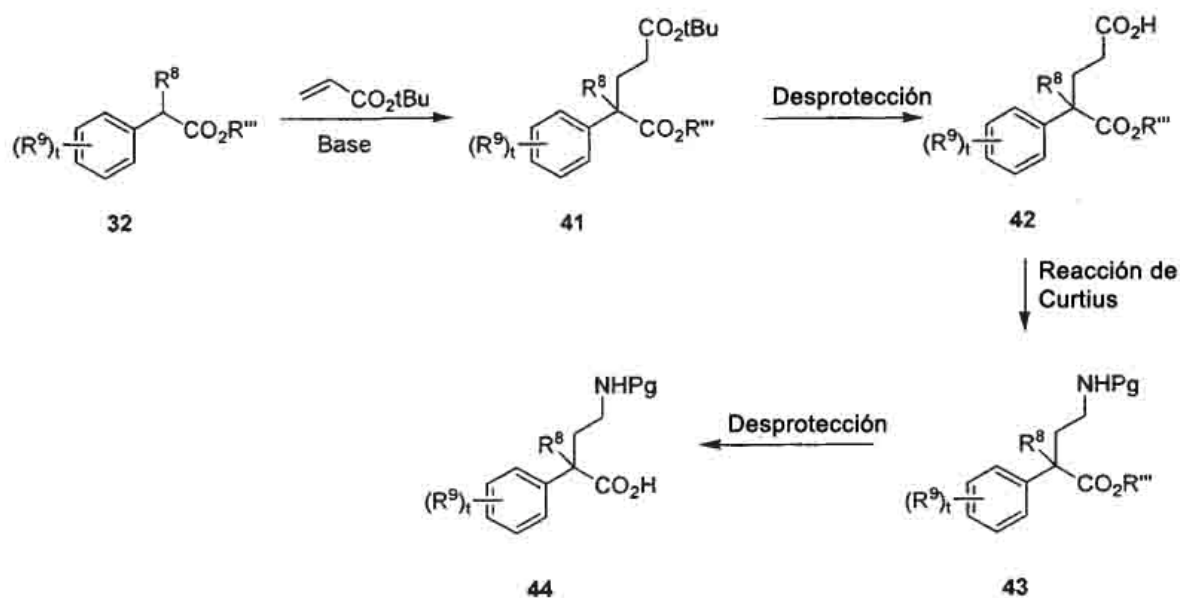
[0183] El Esquema C muestra un procedimiento para preparar el aminoácido de β -fenilglicina 36 opcionalmente sustituido de la Fórmula 1A en la que R^6 es metilo, R^7 es H, R^8 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4 y R^9 , es como se define en la presente memoria descriptiva. Se puede tratar el éster 32 en el que R^{10} es alquilo con una base (por ejemplo, NaOtBu) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a reflujo) para formar el anión, seguido por la adición de un electrófilo (por ejemplo, 2-bromoacetato de terc-butilo) a una temperatura apropiada (por ejemplo, a -78°C a temperatura ambiente) para dar el éster homologado 33. La saponificación de éster de t-butilo del compuesto 33 usando un ácido apropiado tal como TFA o HCl a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a reflujo) proporciona el compuesto 34. Un reordenamiento de Curtius del compuesto 34 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como Net_3 a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a reflujo), seguida por el tratamiento del reactivo intermedio con un alcohol (por ejemplo tBuOH), opcionalmente, en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, SnCl_2) a una temperatura mayor (por ejemplo, 40 - 200°C) proporciona el compuesto 35, en el que Pg es un grupo protector de amina. La selección del alcohol usado para preparar el compuesto 35 determina el grupo protector de amina (por ejemplo, tBuOH proporciona la Boc-amina). La desprotección del grupo éster del compuesto 35 usando condiciones estándar (por ejemplo, con LiOH cuando el grupo protector es un éster de metilo, la hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) proporciona el compuesto ácido 36.

[0184] Alternativamente, en el Esquema C, R^8 puede ser hidrógeno.



[0185] El Esquema D muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de γ -fenilglicina 40 opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A en la que R^c , R^d y R^9 son como se define en la presente memoria descriptiva, t es 0 a 4,

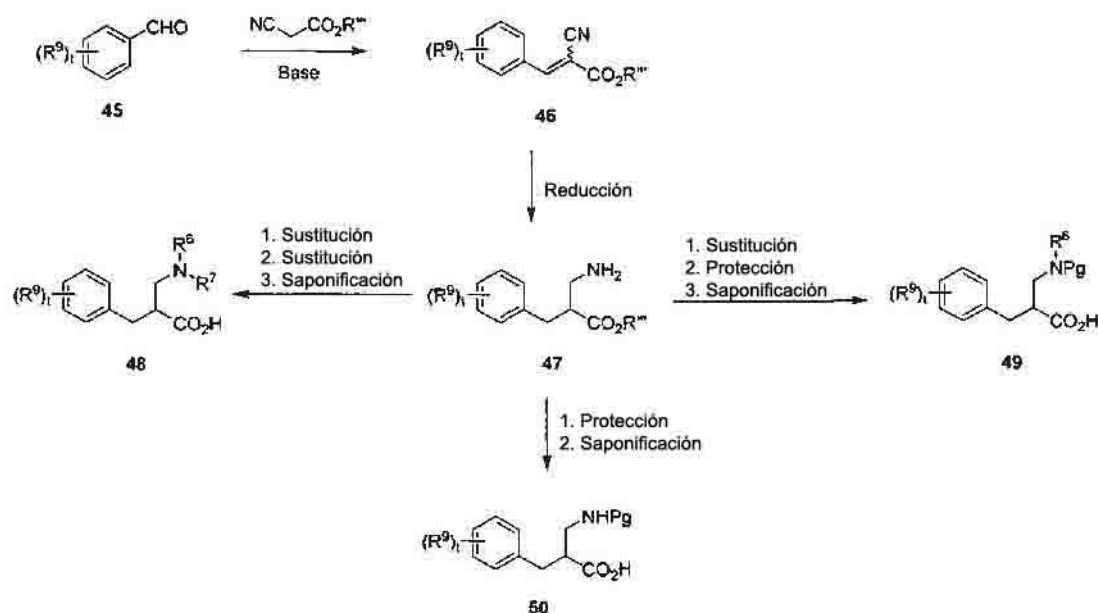
R^6 es H y R^7 es un grupo protector de amina tal como Boc. El éster isanturado de partida 24, preparado de acuerdo con el Esquema A, se puede tratar con un derivado de nitrometano sustituido (por ejemplo, nitroetano) en presencia de una base tal como DBU a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a temperatura ambiente) para dar el aducto homogenado 37. El grupo nitro del compuesto 37 se puede reducir usando condiciones estándar (por ejemplo, hidrogenación, Zn/ácido, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente a reflujo) y el intermedio resultante se puede ciclar para dar la lactama intermedia 38. La protección de la amina, por ejemplo con un grupo Boc para proporcionar el compuesto 39, se puede llevar a cabo usando Boc_2O en condiciones estándar. Se pueden usar grupos protectores alternativos y se relacionan muchos ejemplos apropiados en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7. El tratamiento del compuesto 39 con una base acuosa tal como LiOH o KOH a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0 a 100°C) afecta la apertura del anillo lactama para dar el compuesto aminoácido protegido 40, apropiadamente sustituido.



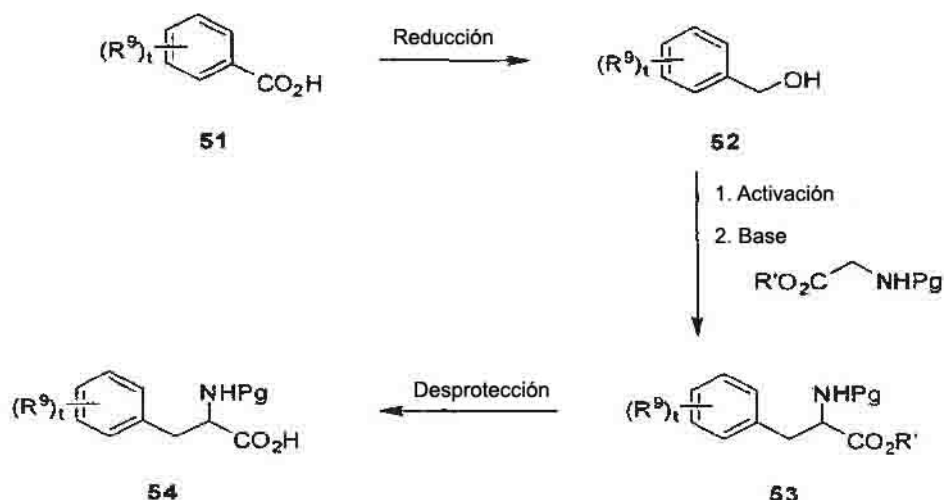
Esquema E

[0186] El Esquema E muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de γ -fenilglicina 44 opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A en la que R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4 y R^9 es como se define en la presente memoria descriptiva. El éster 32, en el que R''' es alquilo y t es 0-4, se puede tratar con una base adecuada tal como KOTBu a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a reflujo) para formar el anión, seguido por la adición de una unidad acrilato (por ejemplo, acrilato de t-butilo) a una temperatura que varía de -78°C a temperatura ambiente para dar el éster homologado 41. La saponificación del éster de t-butilo del compuesto 41 mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como TFA o HCl (por ejemplo, 0°C a reflujo) proporciona el compuesto 42. Un reordenamiento de Curtius del compuesto 42 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como Net_3 a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0° a reflujo), seguida por el tratamiento del reactivo intermedio con un alcohol apropiado (por ejemplo, tBuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo SnCl_2) a temperaturas elevadas (por ejemplo 40-200°C) proporciona el compuesto 43. La selección del alcohol determina el grupo protector de amina del compuesto 43 (por ejemplo, tBuOH proporciona la Boc-amina). La desprotección del éster del compuesto 43 en condiciones estándar (por ejemplo, LiOH para un éster de metilo, hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) proporciona el ácido 44.

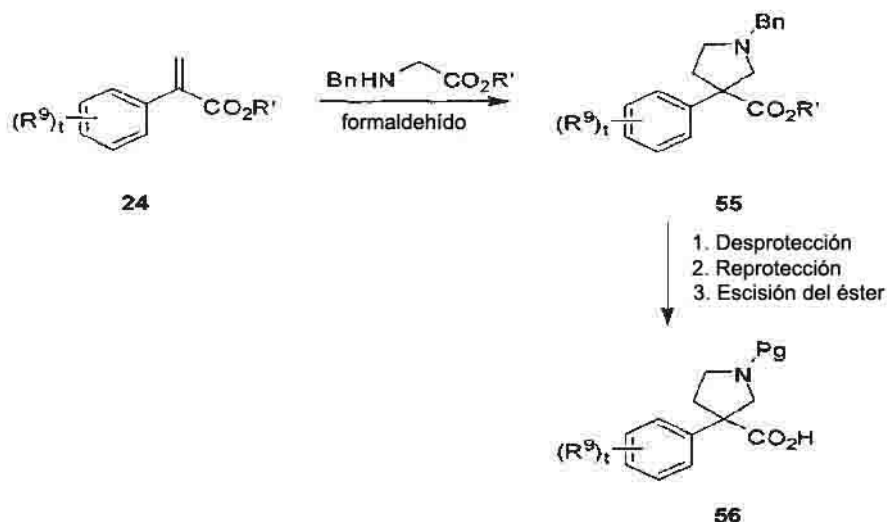
[0187] Alternativamente en el Esquema E, R^8 puede ser hidrógeno.



[0188] El Esquema F muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de β-fenilalanina 48, 49 y 50 opcionalmente sustituidos de Fórmula 3A en la que R⁶ es H, R⁷ es un grupo protector de amina, t es 0 a 4 y R⁹ es como se define en la presente memoria descriptiva. Se puede tratar un aldehído apropiadamente sustituido 45 con cianoacetato de fórmula CN-CH₂CO₂R''' en el que R''' es alquilo (por ejemplo, 2-cianoacetato de etilo) en presencia de una base adecuada tal como piperidina a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente a reflujo) para dar el éster insaturado 46. Se puede llevar a cabo la reducción de los grupos olefina y nitrilo del compuesto 46 que proporciona el compuesto 47 por numerosas vías. Por ejemplo, se puede reducir la olefina con cualquier agente conocido que efectúe las reducciones 1,4, tal como NaBH₄. Se puede reducir el nitrilo usando agentes tales como LiAlH₄ o NaBH₄ en presencia de un ácido de Lewis tal como BF₃ OEt₂ o TFA. Se pueden usar numerosos agentes reductores alternativos, tales como los relacionados en 'Reductions in Organic Chemistry' por Hudlicky, monografía ACS, 2ª edición, Capítulo 18. Si se desea, se puede monoalquilar o bisalquilar la amina primaria 47 en esta etapa usando condiciones estándar (por ejemplo, aminación reductora usando un aldehído apropiado, ácido de Lewis y un agente reductor) para proporcionar los intermedios (no se muestra) en ruta hacia los compuesto 48 y 49. Para preparar las aminas primarias y secundarias, se puede llevar a cabo la protección usando cualquier número de grupos protectores (por ejemplo 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7), por ejemplo, como un grupo Boc usando anhídrido Boc de 0°C a temperatura ambiente. La escisión del grupo éster para formar el aminoácido 48, 49 o 50 se puede llevar a cabo usando bases acuosas tales como LiOH o KOH, o cualquiera de los reactivos alternativos relacionados en el texto 'Protecting Groups' anteriormente mencionado (por ejemplo, hidrogenación para un éster de bencilo).

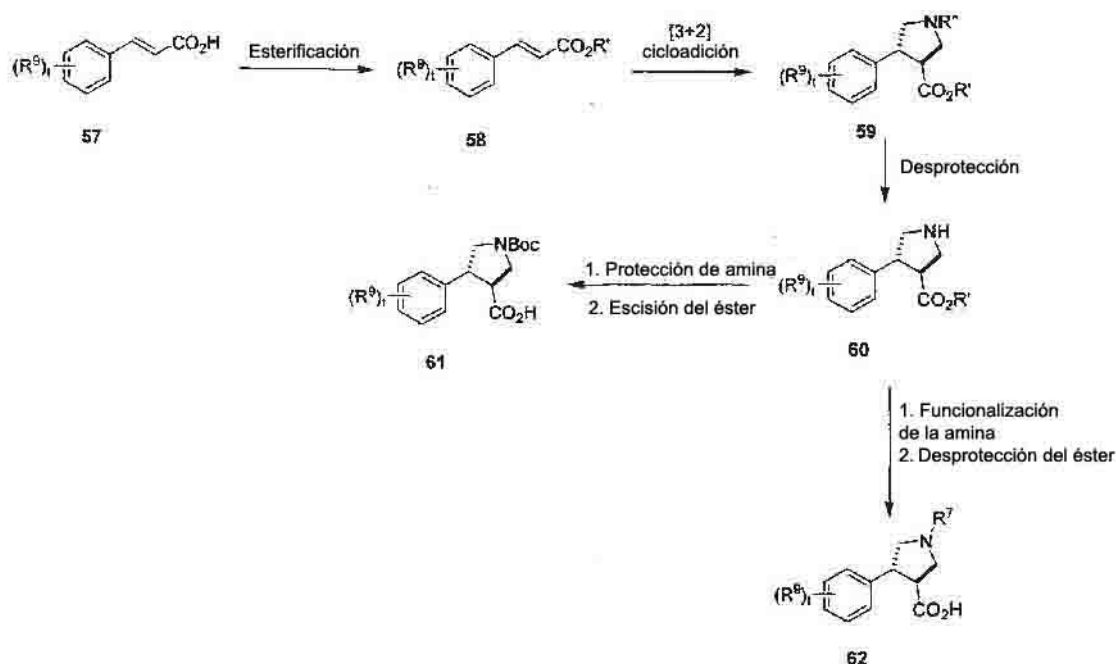


[0189] El Esquema G muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de α -fenilalanina 54 opcionalmente sustituidos de Fórmula 4A en la que R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4 y R^9 es como se define en la presente memoria descriptiva. Un ácido 51 apropiadamente sustituido se puede reducir al alcohol bencílico 52 usando por ejemplo LiAlH_4 a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente a reflujo. El grupo alcohol del compuesto 52 se puede activar como un grupo saliente (por ejemplo, haluro, mesilato, etc.) usando, por ejemplo, PBr_3 , MsCl/Net_3 , etc. El desplazamiento de este grupo saliente usando un derivado de glicina protegido tal como 2-(difenilmetilnamino) acetato de etilo en presencia de una base fuerte tal como LDA, $n\text{BuLi}$ proporciona el aminoéster intermedio 53 en el que R^1 es alquilo y Pg es un grupo protector. Los grupos protectores apropiados se relacionan en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience). El grupo protector amina puede cambiarse en esta etapa, por ejemplo, para introducir un grupo Boc. La posterior desprotección del éster 53 (usando, por ejemplo HCl 3N, LiOH , la hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, 0°C a reflujo) proporciona el aminoácido N protegido 54 deseado.



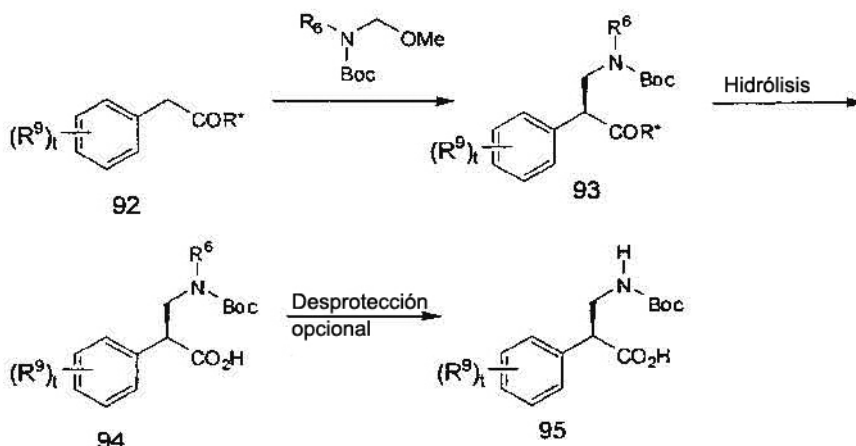
[0190] El Esquema H muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de γ -fenilglicina 56 opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A en la que R^6 y R^8 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico espirocíclico, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4 y R^9 es como se define en la presente memoria descriptiva. De acuerdo con el Esquema H, se puede tratar el éster insaturado 24 con un derivado de glicina adecuadamente protegido (por ejemplo, bencilglicina) y formaldehído en condiciones secas (por ejemplo, con adición de tamices moleculares) a una temperatura apropiada (por ejemplo, temperatura ambiente a reflujo) para generar el compuesto 55. La escisión del grupo bencilo usando condiciones estándar (por ejemplo, mediante hidrogenación, 1-cloroetilformiato, etc.) seguida por adición de un grupo protector de amina tal como un grupo Boc y

escisión del éster en condiciones estándar (por ejemplo, LiOH para un éster de metilo, ácido para un éster de t-butilo, de 0°C a reflujo) proporciona el aminoácido N protegido 56.

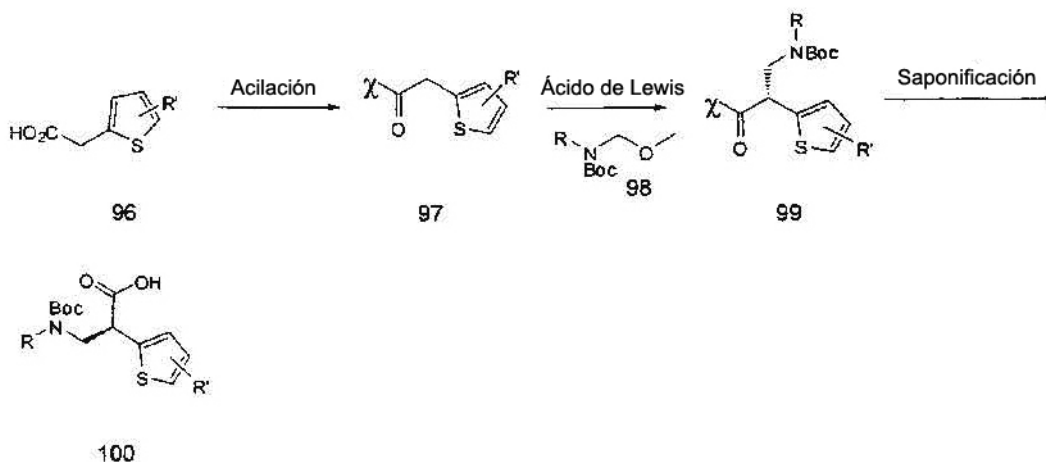


Esquema I

[0191] El Esquema I muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de β-fenilalanina 61 y 62 opcionalmente sustituidos de Fórmula 3A en la que R⁶ y R⁹ junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico y R⁷ y R⁹ son como se define en la presente memoria descriptiva y t es 0 a 4. El ácido 57 se convierte en un éster 58 usando condiciones estándar tales como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo, MeOH) en presencia tanto de un ácido catalítico (por ejemplo, H₂SO₄ o TMSCl) como de un agente de acoplamiento (por ejemplo DCC/DMAP); o alternatively, mediante tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base adecuada tal como Net₃/DMAP a temperaturas apropiadas (por ejemplo, -20°C a 100°C). La selección apropiada del éster se determina por las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, tal como se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 5. La ciclación del compuesto 58 para proporcionar el compuesto 59 se puede conseguir usando, por ejemplo, N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de TFA. Este conjunto particular de reactivos genera la bencilamina, que se puede escindir para proporcionar el compuesto 60 en condiciones estándar tales como la mencionada hidrogenación de -20°C a 50°C o cualesquiera otras condiciones estándares tales como las relacionadas en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7. La protección de la amina libre del compuesto 60 con un grupo protector alternativo (por ejemplo, Boc) usando los reactivos relacionados en el texto anteriormente mencionado, tales como anhídrido Boc, seguida por la escisión del éster usando las condiciones estándar apropiadas para el éster (por ejemplo, disolución acuosa de LiOH para los ésteres de metilo, hidrogenación para los ésteres de bencilo, ácido para los ésteres de t-butilo) proporciona el compuesto ácido 61. Alternativamente, se puede funcionalizar adicionalmente la amina libre (usando, por ejemplo, condiciones de alquilación, de aminación reductora, o de acilación), seguido por la escisión del éster para generar el compuesto aminoácido terciario 62.



[0192] Se puede preparar cualquier enantiómero de los beta-aminoácidos usando un procedimiento tal como el que se muestra en el Esquema J. Un 2-fenilacetato 92 acoplado con un auxiliar quiral apropiado (R^*) (por ejemplo, un auxiliar de Evans o un Sultam) con la estereoquímica apropiada para generar la química deseada en la posición b del aminoácido que se puede tratar con un sintón de imina o de ión iminio (preparado, por ejemplo, in situ mediante la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$) y una alcoximetanamina apropiadamente sustituida o N-(alcoximetil)amida/carbamato de $100^\circ C$ a $+50^\circ C$). La adición asimétrica puede requerir la presencia de ácidos de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$), bases amina (por ejemplo, base de Hunig) y temperaturas más bajas (por ejemplo $-100^\circ C$ a $0^\circ C$) para generar los mejores niveles de inducción estereoquímica. Si la de es menor que la requerida, los diastereómeros separados se pueden separar en esta etapa mediante (por ejemplo) cromatografía o cristalización. La escisión del auxiliar quiral, usando procedimientos conocidos para escindir el auxiliar seleccionado (por ejemplo $LiOH/H_2O_2$ de $-50^\circ C$ a $+50^\circ C$ para el auxiliar de Evans) conduce a continuación al b-aminoácido N protegido 94 deseado con la estereoquímica deseada en la posición b. adicionalmente, si R^6 es también un grupo protector (por ejemplo 2,4-dimetoxibencilo), se puede eliminar este en presencia del grupo Boc (por ejemplo, hidrogenación o DDQ, etc.), para dar el Boc-aminoácido 95, que tras la eliminación del grupo Boc proporcionaría la amina primaria, que se puede funcionalizar adicionalmente mediante alquilación, acilación o aminación reductora (tanto antes como después del acoplamiento con la unidad de pirimidina-piperazina).



[0193] La introducción de un auxiliar quiral (por ejemplo, oxazolidinona de Evans, etc.) en el compuesto 96 se puede llevar a cabo mediante procedimientos de acilación normalizados para dar el conjugado 97. Por ejemplo, el tratamiento del ácido con un agente de activación (por ejemplo, $COCl_2$) o formación de anhídrido mixto (por ejemplo, cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo) en presencia de una base amina de $-20^\circ C$ a $100^\circ C$ seguido por el tratamiento con el auxiliar quiral apropiado (x) proporciona 97. La estereoquímica y la selección del auxiliar quiral pueden determinar la estereoquímica del centro quiral creado recientemente y de la de. El tratamiento de 97 con un ácido de Lewis (por ejemplo $TiCl_4$) a baja temperatura (por ejemplo, de $-20^\circ C$ a $-100^\circ C$) y una base amina (por ejemplo, base de Hunig)

seguido por el uso de un precursor de ión iminio 98 apropiadamente sustituido a baja temperatura, proporciona a continuación un aumento del compuesto 99. Puede esperarse que la temperatura, el ácido de Lewis y el auxiliar quiral influyan en la de del aducto de la adición, Finalmente, la saponificación en condiciones suaves (por ejemplo LiOH/H₂O de -10°C a 30°C) proporciona un aumento del ácido 100 deseado.

- 5 **[0194]** En la preparación de los compuestos de Fórmula I o Ia, puede ser necesaria la protección de las funcionalidades remotas (por ejemplo, las aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-oxycarbonilo (Fmoc). Un experto en la técnica determina fácilmente la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de los grupos protectores y de su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

- 15 **[0195]** En cualquiera de los procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos de Fórmula I o Ia, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separa y/o purifica con el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la materia. Normalmente dichas separaciones implican la extracción multifase, la cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolventes, la destilación, la sublimación, o la cromatografía. La cromatografía puede implicar numerosos procedimientos entre los que se incluyen, por ejemplo: la fase inversa y la fase normal; la exclusión por tamaño; el intercambio iónico; los procedimientos y el equipo de cromatografía líquida a alta, media y baja presión, la analítica a pequeña escala; el lecho en movimiento simulado (SMB) y la cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como las técnicas de cromatografía en capa fina e instantánea a pequeña escala.

- 25 **[0196]** Otros tipos de procedimientos de separación implican el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse a o volver separable de otra forma un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de la reacción, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

- 30 **[0197]** La selección de procedimientos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifase y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas más adecuadas para conseguir la separación deseada.

- 35 **[0198]** Se pueden separar mezclas diastereómeras en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimiento bien conocidos por los expertos en la materia, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Se pueden separar los enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereómera mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. También, alguno de los compuesto de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención: Se pueden separar también los enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

- 45 **[0199]** Se puede obtener un único enantiómero, por ejemplo, un enantiómero sustancialmente exento de su estereoisómero mediante resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3): 283-302). Se pueden separar mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención y aislarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo (1) formación de sales diastereómeras iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereómeros con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión en 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., Nueva York (1993).

- 55 **[0200]** Con el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereómeras mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que soportan una funcionalidad ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereómeras se pueden inducir para separarse mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de todos los isómeros ópticos de los aminocompuestos, la adición de

ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como el ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereómeras.

- [0201]** Alternativamente, mediante el procedimiento (2), se hace reaccionar el sustrato que se va a resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Se pueden formar compuestos diastereómeros haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar como resultado el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo, en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil) fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica y analizar el espectro de ^1H RMN para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y en fase inversa siguiendo los procedimientos de separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Se pueden distinguir los enantiómeros enriquecidos o purificados mediante los procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO MEDIANTE LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I O Ia

- [0202]** Se pueden usar los compuestos de la presente invención como profilácticos o agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por modulación o regulación de las proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de doble especificidad. Las condiciones mediadas por la proteína cinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos y enfermedades inflamatorias, hiperproliferativas, cardiovasculares, neurodegenerativas, ginecológicas y dermatológicas.

- [0203]** En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes características: (1) cardíaco; sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartocondroma, mesotelioma, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma); intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) hígado: hepatoma, (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (Osteosarcoma), fibrosarcoma, Histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes); (7) Sistema nervioso; cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) médula espinal, neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma del cuello del útero, displasia del cuello del útero pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosas-tecales. Tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); (9) Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome Mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares atípicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma, (12) Mama; mama metastásica; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavidad bucal; (15) leucemia de células peludas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros, incluyendo enfermedad metastásica refractaria; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Codwen o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de enfermedades hiperproliferativas.

[0204] Se pueden usar también los compuestos y procedimientos de esta invención para tratar enfermedades y dolencias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, restenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis del injerto de vena, estenosis del injerto protésico perianastomático, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición del daño neurológico debido a la reparación tisular, formación de tejido cicatrizado (y que puede ayudar en la cicatrización de la herida), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, particularmente infecciones bacterianas, víricas, retrovíricas o parasíticas (por incremento de la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo al trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

[0205] De acuerdo con esto, otro aspecto de esta invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o dolencias médicas en un mamífero mediadas por las proteína cinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o Ia o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para tratar o evitar dicho trastorno.

[0206] La frase “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o evitar una enfermedad, dolencia, o trastorno particular mediada por la actividad de una o más proteína cinasas AKT, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de doble especificidad (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular, o (iii) evitar o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, dolencia, o trastorno particular descritos en la presente memoria descriptiva. En el caso de cáncer, una cantidad eficaz de fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retrasar en alguna extensión y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retrasar en alguna extensión y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir en alguna extensión el crecimiento tumoral; y/o aliviar en alguna extensión uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la extensión, el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la velocidad de respuesta (RR).

[0207] La cantidad de un compuesto de Fórmula I o Ia que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto, enfermedad, dolencia particular y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero que un experto en la técnica puede, sin embargo, determinar de manera rutinaria.

[0208] Se pretende que “tratamiento” signifique al menos la mitigación de una enfermedad o dolencia en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína cinasas, tirosina cinasas, serina/treonina cinasas adicionales y/o cinasas de doble especificidad. Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren al tratamiento terapéutico y a las medidas profilácticas o preventivas, en las que el objeto es evitar o retrasar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los objetivos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, sin empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad y remisión (tanto parcial como total), sea detectable o no detectable. “Tratamiento” puede significar también prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan el tratamiento incluyen aquellos con la dolencia o el trastorno así como aquellos que tienen predisposición a tener la enfermedad o dolencia pero que no han sido diagnosticados aún que la tienen; modulación y/o inhibición de la enfermedad o dolencia. Los términos “que trata”, “tratar”, o “tratamiento” comprenden el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico y paliativo.

[0209] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria descriptiva e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámster y primates, incluyendo seres humanos.

[0210] Esta invención proporciona también compuestos de Fórmula I o Ia para uso en el tratamiento de las dolencias mediadas por las proteína cinasas AKT.

[0211] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I o Ia en la preparación de un medicamento para terapia, tal como para el tratamiento o prevención de las dolencias mediadas por las proteína cinasas AKT.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

[0212] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales tal como se describe a continuación. Se puede seleccionar apropiadamente la dosis del segundo fármaco basándose en una dosis clínicamente empleada. Se puede determinar apropiadamente la proporción del compuesto de la presente invención y del segundo fármaco de acuerdo con el sujeto de la administración, la ruta de

administración, la enfermedad diana, la dolencia clínica, la combinación y otros factores. E los casos en los que el sujeto de la administración es un ser humano, se puede usar, por ejemplo, el segundo fármaco en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

[0213] El segundo compuesto de la formulación de la combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias con el compuesto de esta invención, de tal manera que no se afectan adversamente entre sí. Dichos fármacos están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que son eficaces para el objetivo pretendido. De acuerdo con esto 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 la presente memoria descriptiva.

[0214] Se pueden administrar un compuesto de esta invención y el(los) fármaco(s) adicionales farmacéuticamente activo(s) juntos en una composición farmacéutica unitaria, o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades del compuesto de esta invención y del(de los) segundo(s) fármaco(s) y los calendarios relativos de administración se seleccionaran con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

[0215] La terapia de combinación puede proporcionar “sinergia” y probarse “de manera sinérgica”, es decir, el efecto conseguido cuando los ingredientes activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) formulan simultáneamente y se administran o liberan de manera simultánea en una formulación combinada de dosificación unitaria; (2) administran en alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alternante, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o liberan de manera secuencial, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringuillas separadas. En general, durante la terapia alternante, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, serialmente, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos.

[0216] Un “agente quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con respecto al mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en “terapia dirigida” y quimioterapia convencional.

[0217] Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozole (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), Lonafermib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), Irinotecan (CAMPTOSAR®, Pfizer) y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; alquil sulfonatos tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); a camptotecina (incluyendo el análogo sintético de topotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gamma II y caliqueamicina omega 1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo de neocarzinostatina y los cromóforos antibióticos relacionados con la cromoproteína enediina, aclacinomisin, actinomicina, autramicina, 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, nogalamina, olivomicinas, peplomycin, porfomicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de 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, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; rellenos de ácido fólico tales como ácido folínico; aceglatona; aldofosfamida glicosido; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de elipitio ; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y

ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico ; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, O); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2 , verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; 5 manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (exento de cromóforo), formulaciones de nanopartículas realizadas a partir de albúmina de paclitaxel (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 10 cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor RFS 2000 de la topoisomerasa ; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico ; y las sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0218] Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) los agentes antihormonales que 15 actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre los tumores tales como los antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor del estrógeno (SERM), incluyendo, por ejemplo tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, 20 aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido y goserelina; así como troxacitabina (un 1,3-dioxolan análogo del nucleósido citosina); (iv) inhibidores de la proteína cinasa; (v) inhibidores de la lípido cinasa ; (vi) oligonucleótidos de sentido contrario, particularmente aquellos que inhiben la expresión de los genes en las rutas de 25 señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como los inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de la topoisomerasa I tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) Las 30 sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0219] Se incluyen también en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos tales como 35 alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) y el fármaco del anticuerpo conjugado, gemtuzumab ozogamicina (MILOTARG®, Wyeth).

[0220] Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en combinación con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, 40 cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, 45 trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

RUTAS DE ADMINISTRACIÓN

[0221] Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada para la dolencia que se va a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y 50 sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con por ejemplo la dolencia del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como píldora, cápsula, 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, tal como se detalla a continuación.

55 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[0222] Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (que incluye el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como 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 60 realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I o Ia en asociación con un

vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0223] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, calendarios, curso, vehículos y ruta de administración, consistentes con la buena práctica médica. Los factores para consideración en el contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero concreto que se está tratando, la dolencia clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el calendario de administración y otros factores conocidos por los médicos especialistas. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que se va a administrar se gobernará por dichas consideraciones y es la mínima cantidad necesaria para evitar, mejorar, o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco ya para permitir al paciente la conformidad con el régimen prescrito.

[0224] La composición para el uso en la presente memoria descriptiva es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones que se van a usar para la administración in vivo debe ser estéril. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. El compuesto se puede almacenar ordinariamente como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una disolución acuosa.

[0225] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, un polvo molido, o una disolución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones se pueden preparar usando disoluciones y procedimientos de mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia del fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, el complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.

[0226] El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el objetivo para el cual el compuesto de la presente invención se está aplicando. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en los disolventes reconocidos por las personas expertas en la materia como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como el agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, REG 400, PEG 300), etc. y sus mezclas. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos), proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones pueden incluir también uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsificantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, agentes deslizantes, adyuvantes del procesamiento, colorantes, endulzantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o su composición farmacéutica) o el adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento). Se pueden atrapar también los ingredientes farmacéuticamente activos en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo microcápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en microemulsiones. Dichas técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una pequeña vesícula compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivos que son útiles para la administración de un fármaco (tal como un compuesto de Fórmula I o la y, opcionalmente, un agente terapéutico adicional) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en una formación bicapa, similar a la disposición lipídica de las membranas biológicas.

[0227] Se pueden preparar preparaciones de liberación continua de los compuestos de esta invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación continua incluyen matrices semipermeables de polímeros

hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I o la, cuyas matrices están en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación continua incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, polimetacrilato de (2-hidroxietilo), o polialcohol (vinílico), poliláctidos (Patente de los Estados Unidos N° 3.773.919), copolímeros del ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

[0228] Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Se puede formular esta suspensión de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una disolución de 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio suspensor. Para este objetivo, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

[0229] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas para inyecciones estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre de receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes.

[0230] Las composiciones de la invención pueden estar en forma adecuada para el uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración mediante inhalación (por ejemplo, como polvo finamente dividido o aerosol líquido), para la administración mediante insuflación (por ejemplo, como polvo finamente dividido).

[0231] Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes de unión 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 estar sin revestir o revestidas bien para modificar su desintegración y la posterior absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

[0232] Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

[0233] Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes suspensores, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitan. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes endulzantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

[0234] Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco) o en aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener también un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes endulzantes tales como los que se muestran anteriormente y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral apetitosa. Se pueden preservar estas composiciones mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0235] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un

agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Puede estar también presentes excipientes adicionales tales como agentes endulzantes, aromatizantes y colorantes.

[0236] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también 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 por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen naturalmente tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos que se producen naturalmente tales como de la 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 polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes, aromatizantes y conservantes.

[0237] Se pueden formular jarabes y elíxires con agentes endulzantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y pueden contener también un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

[0238] Se pueden preparar formulaciones de supositorios mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y se fundirá por tanto 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 formulaciones de tipo pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

[0239] Pueden generalmente obtenerse formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

[0240] Las composiciones para la administración transdérmica pueden estar en forma de aquellos parches transdérmicos para la piel que las personas normalmente expertas en la técnica conocen bien.

[0241] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través del paso nasal o mediante inhalación a través de la de la boca con el fin de alcanzar los alveolos pulmonares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Se pueden preparar formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco de acuerdo con los procedimientos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o en la profilaxis de los trastornos que se describen a continuación.

[0242] La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Por ejemplo, un artículo para la distribución puede incluir un recipiente que tenga depositado en el interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la técnica conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir también un montaje de prueba imposible de falsificar para evitar accesos indiscretos a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede incluir avisos apropiados. Se pueden envasar también las formulaciones en recipientes con dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales herméticos y se pueden almacenar en una condición de criocongelación (lío filizados), requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para la inyección inmediatamente antes del uso. Se preparan disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo anteriormente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unidad, como se ha enumerado anteriormente en la presente memoria descriptiva, o una fracción apropiada de la misma, o del ingrediente activo.

[0243] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como el definido anteriormente junto con el vehículo veterinario del anterior. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el objetivo de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra forma son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra ruta deseada.

[0244] La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad de la enfermedad o dolencia, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del especialista que lo prescribe en una realización, se administra una cantidad adecuada de un compuesto de esta invención a un

mamífero que lo necesita. La administración en una realización se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día. En otra realización, la administración se produce en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal por día. En algunos ejemplos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, aunque en otros casos, se pueden emplear dosis más grandes sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con la condición que dichas dosis más grandes se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para la administración durante el día. Para información adicional sobre las rutas de administración y los regímenes de dosificación, véase el Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente de Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en la presente memoria descriptiva por referencia.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[0245] En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de esta invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, blísteres, etc. El recipiente puede estar formado por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede mantener un compuesto de esta invención o una de sus formulaciones que sea eficaz para tratar la dolencia y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa o un vial de una disolución intravenosa que tenga un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

[0246] El kit puede comprender además una etiqueta o inserción en el envase o asociada con el recipiente. El término "inserción en el envase" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de los productos terapéuticos, que contienen información acerca de las indicaciones, utilización, dosificación, administración, contraindicaciones y/o avisos que se refieren al uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o inserciones en el envase indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención se puede usar para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por la cinasa AKT. La etiqueta o inserción en el envase puede indicar también que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

[0247] En algunas realizaciones, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de esta invención, tal como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye preferiblemente numerosas dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es "un blíster". Se conocen bien los blísteres en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda memorística, por ejemplo, en forma de números, letras u otras formas de marcado o con un calendario inserto, designando los días en el calendario de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

[0248] De acuerdo con otra realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de esta invención contenido en el anterior; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el anterior, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por la cinasa AKT. Alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables procedentes de un punto de venta comercial y para el usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

[0249] El kit puede comprender además directrices para la administración del compuesto de esta invención, si se encuentra presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de esta invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además directrices para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a una paciente que las necesita.

[0250] 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 recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden también estar contenidas dentro de un único recipiente sin dividir. En algunas realizaciones, el kit comprende directrices para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el especialista que realiza la prescripción.

[0251] De acuerdo con esto, un aspecto adicional de esta invención proporciona un kit para tratar un trastorno o enfermedad mediada por la cinasa Akt, en el que dicho kit comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) instrucciones para el uso.

[0252] En algunas realizaciones, el kit comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en la que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediado por la cinasa Akt. En alguna realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita. En algunas realizaciones, dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en recipientes separados. En otras realizaciones, dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo recipiente.

[0253] Aunque los compuestos de Fórmula I o la son principalmente de valor como agentes terapéuticos para uso en mamíferos, son útiles siempre que se requieran para controlar las proteína cinasas AKT, las tirosina cinasas, las serina/treonina cinasas adicionales y/o las cinasas de doble especificidad. De esta manera, son útiles como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

[0254] Puede evaluarse la actividad de los compuestos de esta invención para las proteína cinasas AKT, las tirosina cinasas, las serina/treonina cinasas adicionales y/o las cinasas 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 cinasa. Los ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a las cinasas y se puede medir tanto mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, como aislando el complejo inhibidor/cinasa y determinando la cantidad de radiomarca unida, o haciendo avanzar un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Los expertos en la técnica conocen bien estos y otros ensayos útiles in vitro y en cultivos celulares.

[0255] Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con algún grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación se ha realizado únicamente por medio de ejemplo y que los expertos en la técnica pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y en la disposición de las partes sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica a partir de ahora en la presente memoria descriptiva.

25 **EJEMPLOS BIOLÓGICOS**

Ensayo de la cinasa AKT-1

[0256] Se puede determinar la actividad de los compuestos descritos en la presente invención mediante el siguiente ensayo de la cinasa, que mide la fosforilación de un péptido marcado fluorescentemente por la AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa mediante polarización fluorescente usando un kit IMAP comercialmente disponible.

[0257] Los materiales de ensayo se obtuvieron de un Kit de Ensayo a Granel IMAP AKT, producto nº R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA.. Los materiales del kit incluyen un Tampón de Reacción IMAP (5x). El Tampón de Reacción 1xIMAP diluido contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, NaN₃ al 0,05%. Se añadió DTT de manera rutinaria hasta una concentración final de 1 mM inmediatamente antes del uso. Se incluyó también Tampón de Unión IMAP (5x) y Reactivo de Unión IMAP. La Disolución de Unión se preparó como una dilución 1:400 del Reactivo de Unión IMAP en Tampón de Unión 1x IMAP.

[0258] El sustrato AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Se preparó una disolución madre de 20 µM en Tampón de Reacción 1x IMAP.

[0259] Las placas usadas incluyen una Costar 3657 (de 382 pocillos hecha de polipropileno y que tiene un fondo en v de color blanco) que se usó para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla de compuesto-ATP. La placa de ensayo es una Packard ProxyPlate™-384 F.

[0260] La AKT-1 usada se preparó de AKT-1 recombinante humana de longitud completa, que se activó con PDK1 y cinasa MAP 2.

[0261] Para llevar a cabo el ensayo, se prepararon disoluciones madre de los compuestos a 10 mM en DMSO. Las disoluciones madre y el compuesto del control se diluyeron en serie 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl de compuesto + 10 µl de DMSO) para dar 50x diluciones en serie en el intervalo de dosificación deseado. A continuación, se transfirieron alícuotas de 2,1 µl de los compuestos en DMSO a una placa Costar 3657 que contenía 50 µl de ATP 10,4 µM en Tampón de Reacción 1x IMAP que contenía DTT 1 mM. Tras mezclar vigorosamente, se transfirieron alícuotas de 2,5 µl a una placa ProxyPlate™-384 F.

[0262] Se inició el ensayo mediante la adición de alícuotas de 2,5 µl de una disolución que contenía 200 nM de sustrato péptido marcado fluorescentemente y de AKT-1 4 nM. Se centrifugó la placa durante 1 minuto a 1000g y se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación se detuvo rápidamente la reacción mediante la adición de 15 µl de Disolución de Unión, se centrifugó de nuevo y se incubó durante 30 minutos más a temperatura ambiente antes de la lectura en un Contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización de la fluorescencia.

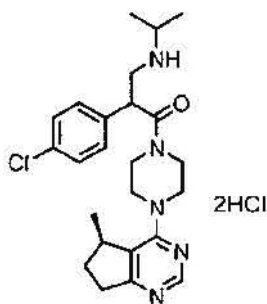
[0263] Los compuestos de los Ejemplos 1-168 se ensayaron en el ensayo anterior y se encontró que tenían una Cl_{50} de menos de 10 μ M.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

- [0264]** Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y se entiende únicamente que sugieren un procedimiento de practicar la invención. Las personas expertas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar otros numerosos compuestos de la invención y se estima que los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, se puede llevar a cabo satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante grupos interferentes apropiadamente protectores, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica y otros diferentes de los descritos y/o mediante modificaciones realizadas de manera rutinaria de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerán otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria descriptiva o conocidas en la técnica que tienen aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de la invención.
- [0265]** En los ejemplos descritos a continuación, a no ser que se indique otra cosa, todas las temperaturas se muestran en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y se usaron sin purificación adicional a no ser que se indique otra cosa. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), tolueno y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas herméticas Sure y se usaron tal como se recibieron.
- [0266]** Las reacciones que se muestran a continuación se llevaron a cabo generalmente con presión positiva de nitrógeno o argón o con tubos de secado (a no ser que se establezca otra cosa) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se ajustaron normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuillas. El cristal se secó en horno y/o se secó con calor.
- [0267]** Se registraron los espectros de 1H RMN en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de 1H -RMN como disoluciones de $CDCl_3$, CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (informadas en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual ($CDCl_3$: 7.25 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm; D_2O : 4.79 ppm; d_6 -DMSO: 2.50 ppm) como patrón de referencia. Cuando se informaron multiplicidades de picos, se usaron las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Cuando se proporcionan constantes de acoplamiento, se informan en Hercios (Hz).

Ejemplo 1

[0268]



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

- [0269] Etapa 1:** A un matraz de fondo redondeado de 1 l 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 agua con nitrógeno. Se añadió el bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se añadió cuidadosamente a $NaOEt$ (21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño de agua helada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se añadieron 1 l de HCl al 5% y 300 ml de éter. Se extrajo la fase acuosa con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se añadió a una disolución caliente de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y $NaOAc$ (37,5 g) en agua (300 ml) y a continuación se añadió etanol en ebullición (300 ml) para dar una disolución transparente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2,5 horas y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1 l de agua y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante destilación a vacío (73-76°C a 0,8 mm de Hg) (0,11

kPa)) para dar ciclopentanocarboxilato (2R)-etil 2-metil-5-(propan-2-ilideno) (63 g, 64%). ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

[0270] Etapa 2: ciclopentanocarboxilato (2R)-etil 2-metil-5-(propan-2-ilideno) (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) se enfrió a -68°C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado ($5\text{-}7\text{ ft}^3\text{h}^{-1}$ (0,14-0,20 m^3) de O_2) a través de la disolución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que desapareció el color. El acetato de etilo se eliminó a vacío y se disolvió el residuo en 150 ml de ácido acético y se enfrió con agua con hielo. A continuación se añadieron 45 g de polvo de cinc: Se agitó la disolución durante 30 minutos y a continuación se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2N (1,3 l) y NaHCO_3 . Se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar como resultado (2R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (20 g, 96%). ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

[0271] Etapa 3: A una disolución de una mezcla de (2R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) in etanol (100 ml) se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente y se neutralizó el residuo con HCl concentrado (12 ml) a 0°C y a continuación se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante 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+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 183.

[0272] 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 mantuvo a reflujo durante 3 horas, a continuación se filtró y el filtrado se concentró para dar como resultado (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89g, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 151.

[0273] Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) in POCl_3 (20 ml) se mantuvo a reflujo durante 5 minutos. Se eliminó el exceso de POCl_3 a vacío y se disolvió el residuo en DCM (50 ml). A continuación se añadió la mezcla a NaHCO_3 saturado (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó y concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). ^1H RMN (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).

[0274] Etapa 6: A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (1,2 g, 2,17mmol). Se agitó la mezcla a 110°C durante la noche. Tras el enfriamiento, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar como resultado 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,806 g, 86%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 7H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,49 (m, 9H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319.

[0275] Etapa 7: 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo se trató con HCl (4M en dioxano, 6 ml) en DCM (20 ml durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,55 g, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.

[0276] Etapa 8: Se añadió 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (1,00 g, 5,09 mmol) como una disolución en THF (2,5 ml) a una disolución en agitación de i-Pr NH_2 (650 μl , 7,63 mmol) en THF (10 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar propanoato de metil 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino) (LCMS (APCI $^+$) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 256,1, Rt: 1,97 min), que se volvió a disolver en DCM (15 ml) a temperatura ambiente. El Boc 2O (1,29 ml, 5,59 mmol) se añadió a la amina en agitación mediante pipeta seguido por una cantidad catalítica de DMAP (1 mg). La reacción se dejó agitar durante la noche hasta la finalización mediante LCMS y el análisis de la TLC de la mezcla. La disolución se concentró a vacío para dar como resultado el propanoato de metil 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenilo) como un residuo oleoso (LCMS (APCI $^+$) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 256,1, Rt: 4,13 min) que se volvió a disolver en THF (12,0 ml) y agua (4,0 ml). La disolución opaca se trató con LiOH- H_2O (1,07 g, 25,4 mmol) y se dejó agitar durante 4 horas hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS. La disolución se diluyó con agua y se lavó con dietil éter (descartado). La porción acuosa se trató con disolución de HCl 1M hasta un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar como resultado el ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico como un aceite incoloro (1,04 g, 60%). LCMS (APCI $^+$) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 242,0.

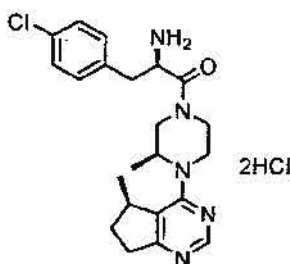
[0277] Etapa 9: A una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30 mg, 0,1 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (1 ml) se añadieron ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (35 mg, 0,1 mmol) y HBTU (39 mg, 0,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante

cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato de terc-butilo (25 mg, 44%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 3,90-3,18 (m, 9H), 3,18-2,70 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (m, 3H), 0,98 (m, 3H), 0,68 (m, 3H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542.

- 5 **[0278]** Etapla 10: Se trató el 2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 ml) en DCM (10 ml) durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (24 mg, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.

Ejemplo 2

- 10 **[0279]**



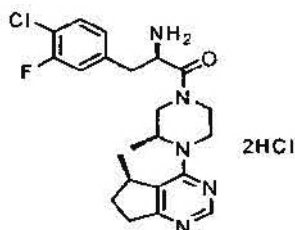
Diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

- [0280]** Etapla 1: A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (5 ml) se añadieron 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,59 g, 3 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el 3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,186 g, 19%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.

[0281] Etapla 2: Se trató 3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo con HCl (4M en dioxano, 4 ml) en DCM (20 ml) durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,18 g, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.

- 25 **[0282]** Etapla 3: A una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron trietilamina (1 ml), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (41 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar como resultado el de (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 88%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 4H), 5,40-5,15 (m, 1H), 4,85-4,60 (m, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,82-3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.

- 35 **[0283]** Etapla 4: Se trató el (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proporcionar diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (58 mg, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

Ejemplo 3**[0284]**

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

- 5 **[0285] Etapa 1:** Se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,11 ml, 16,8 mmol) a una disolución a 0°C de 2-(terc-butoxicarbonil)-2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo (5,00 g, 16,8 mmol) en DCM (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación, una disolución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (2,67 g, 16,8 mmol) en DCM (10 ml) se añadió mediante jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente con agitación continua durante 1 hora. A continuación se añadió H₂O y se extrajo la mezcla
- 10 con DCM. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Los sólidos resultantes se recrystalizaron a partir de IPA para dar el 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (Z)-metilo (3,76 g, rendimiento de 67,8%) como un polvo de color blanco (2 cosechas) LCMS (APCI⁺) m/z 328 [M-H]⁺.

- [0286] Etapa 2:** 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (Z)-metilo (200 mg) y Rh-(R,R)-[Et-Du-Phos(COD)]OTf (ca. 4 mg) en 1:1 de MeOH:EtOAc (3 ml; desgasificado durante 1 hora con nitrógeno antes de usar)
- 15 se disolvieron en cada uno de 8 tubos de reacción Argonaut Endeavor™. Las mezclas de reacción se colocaron en los Endeavor™ a 40 psi de H₂ (276 kPa de H₂) y se agitaron durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, todas las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron para dar el 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (1,52 g, rendimiento del 94,4%) como un sólido de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 20 **[0287] Etapa 3:** Se añadió LiOH·H₂O (0,6246 g, 14,88 mmol) a una disolución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (1,646 g, 4,961 mmol) en 1:1 de THF:H₂O (26 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, tras de lo cual se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc. A continuación se acidificó la capa acuosa con KHSO₄ sólido y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y a continuación se volvieron a concentrar a partir de DCM/hexanos
- 25 para dar ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (1,31 g, rendimiento del 83,10%) como un polvo de color blanco. LCMS (APCI⁺) m/z 316 [M-H]⁺.

- [0288] Etapa 4:** A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,5 g, 3,0 mmol) en NMP (5 ml) se añadieron 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,59 g, 3 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla y se diluyó con acetato de etilo (200
- 30 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con Hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el 3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,186 g, 19%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 333.

- 35 **[0289] Etapa 5:** Se trató el 3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo con HCl (4M en dioxano, 4 ml) en DCM (20 ml) durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,18 g, 99%). MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 233.

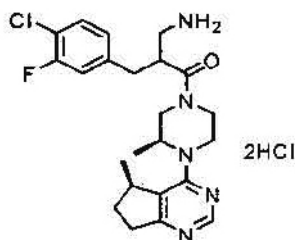
- [0290] Etapa 6:** A una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) Se añadieron trietilamina (1 mL), ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (44 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar como resultado el (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de
- 45 terc-butilo (55 mg, 82%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,31-6,85 (m, 3H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20-2,70 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H), MS (APCI⁺) [M+H]⁺ 532.

[0291]

[0292] Etapla 7: Se trató el (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo con HCl (4M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (54 mg, 99%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 432.

5 Ejemplo 4

[0293]



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

- 10 [0294] Etapla 1: Se añadió 4-Cloro-3-fluorobenzaldehído (1,0 g, 6,3 mmol) a una disolución de 2-cianoacetato de etilo (0,71g, 6,3 mmol) y piperidina (0,081 ml, 0,82 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 100°C durante 7 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a vacío y se enjuagó con hexano para dar 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianoacrilato de etilo (1,4 g, 88%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 253,1.
- 15 [0295] Etapla 2: Una disolución de NaBH₄ (15 mg, 0,39 mmol) en EtOH (4 ml) se canuló en una mezcla de 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianoacrilato de etilo (200 mg, 0,79 mmol) en EtOH (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se detuvo rápidamente la mezcla con HCl 0,1N, se concentró a vacío, se diluyó con H₂O, se extrajo con DCM, se secó con MgSO₄, se concentró y se sometió a cromatografía instantánea (SiO₂ con DCM) para dar 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianopropanoato de etilo (0,20 g, 58%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 254,3.
- 20 [0296] Etapla 3: TFA (1,6 mL, 21 mmol) en THF (50 ml), se canuló lentamente en una disolución de NaBH₄ (0,78g, 21 mmol) en THF (6 ml). El 3-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cianopropanoato de etilo (4,4 g, 17 mmol) en THF (2 ml) se canuló a continuación en la disolución y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo rápidamente con HCl 0,1N, se concentró a vacío, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (se descartó). La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ (s) y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío.
- 25 El 3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil) propanoato de etilo no se purificó, pero se usó directamente en la siguiente etapa.

- [0297] Etapla 4: Una disolución de Boc₂O (1,3 g, 6,1 mmol) y 3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil) propanoato de etilo (1,6 g, 6,1 mmol) en DCM (10 ml) se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se cromatografió (SiO₂) usando DCM como eluyente para dar 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil) propanoato de etilo.
- 30 LiOH·H₂O (0,26 g, 6,1 mmol) en H₂O (7 ml) se añadió a una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil) propanoato de etilo (0,55g, 1,5 mmol) en THF/MeOH (7,7 ml) y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla a vacío, se acidificó a un pH de 1 con HCl 1,0N y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se cromatografió (SiO₂) usando MeOH/DCM al 10% como eluyente para dar el ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil) propanoico (0,5 g). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 232,0; Rf: 2,09 min.

- [0298] Etapla 5: A una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, Etapas 1 y 2; 32 mg, 0,14 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron trietilamina (1 ml), ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorobencil)propanoico (46 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel, eluyendo con acetato de etilo para dar como resultado 2-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 72%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,10-3,70 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25-0,70 (m, 6H), MS (APCI+) [M+H]⁺ +546.
- 40

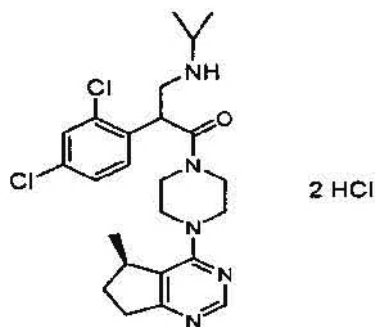
- 45 [0299] Etapla 6: 2-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo se trató con HCl (4M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para proporcionar el diclorhidrato de 2-(aminometil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-

dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (50 mg, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 446.

[0300] Se prepararon también los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos.

Ejemplo 5

5 [0301]

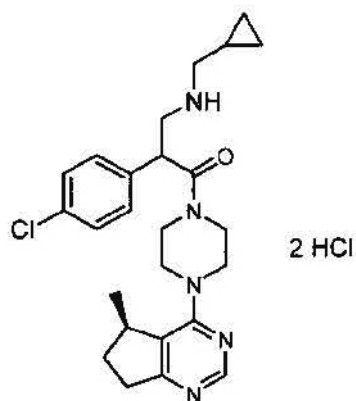


Diclorhidrato de (R,S)-2-(2,4-diclorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

10 [0302] ^1H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, app, d, J 3,1 Hz), 7,68-7,66 (1H, m), 7,43-7,41 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,30-3,44 (12H, m), 3,23-3,09 (3H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,39 (6H, d, J 6,6 Hz), 1,21-1,13 (3H, m), LCMS: 476,1.

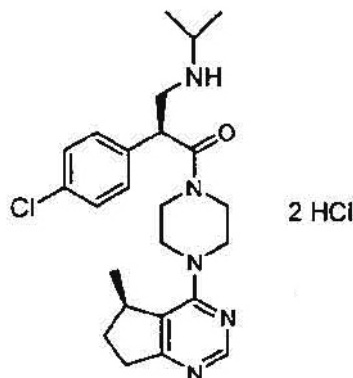
Ejemplo 6

[0303]



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

[0304] LCMS:426,1

Ejemplo 7**[0305]**

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

- 5 **[0306]** Etapa 1: 2-(4-clorofenil) acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) se disolvieron/suspendieron en DMSO (400 ml) y se trató con NaOMe (537 mg, 9,94 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas hasta la finalización determinada mediante el análisis de la TLC del producto bruto. La reacción se vertió en agua helada con hielo (700 ml; emulsión de color blanco) y se neutralizó con la adición de una disolución de HCl 1M. Se extrajo la porción acuosa con acetato de etilo (3 X) y se combinaron los
- 10 extractos orgánicos. Se lavó la porción orgánica con agua dos veces, una vez con salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar como resultado el producto bruto como un aceite de color amarillo. Se cargó el residuo sobre un gran embudo de filtro sinterizado, se filtró con gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que se recogió el material/la olefina de partida. A continuación se eluyó el tapón con 1:1 de hexanos:acetato de etilo hasta que se eluyó completamente el producto deseado. Las fracciones puras
- 15 concentradas dieron como resultado 2-(4-clorofenil)-3-hidroxipropanoate de metilo como un aceite incoloro (39,4 g, 92%).

- [0307]** Etapa 2: Se disolvió 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 a continuación se agitó durante 30 minutos hasta la finalización determinada mediante el análisis de la TLC. La
- 20 disolución se repartió con una disolución de HCl 1N y se extrajo la porción acuosa una vez con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron una vez más con una disolución de HCl 1N, se separaron, se lavaron con una disolución NaHCO_3 diluido y se separaron. La porción orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar como resultado un aceite de color naranja. El residuo se cargó sobre un gran filtro de vidrio sinterizado con un tapón de gel de sílice y se eluyó con 9:1 de hexanos: acetato de etilo para dar como resultado el producto
- 25 deseado puro mediante análisis TLC. Las fracciones puras concentradas dieron como resultado el 2-(4-clorofenil) acrilato de metilo como 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 en agitación de $i\text{-PrNH}_2$ (217 μl , 2,54 mmol) en THF (5,0 ml) a 0°C . Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche hasta la finalización mediante análisis LCMS. Se añadió el Boc_2O (584 μl , 2,54 mmol) a la amina en agitación mediante pipeta. Se dejó
- 30 agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS y TLC de la mezcla. Se concentró la disolución a vacío para dar como resultado el 3-(terc-butoxicarbonil (isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo como un aceite incoloro (854 mg, 94%). LC/MS (APCI+) m/z 256,1 $[\text{M-Boc}]^+$.

- [0308]** Etapa 3: Se disolvió el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmol) se disolvió en THF (1,0 l) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó
- 35 agitar la mezcla durante la noche hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS del producto bruto. Se concentró la mezcla a vacío para dar como resultado una espuma húmeda, que se dejó secar a vacío durante la noche para dar como resultado 3-(terc-butoxicarbonil (isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio como un sólido de color blanco (148,7 g, 105%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 $[\text{M-Boc-K}]^+$.

- 40 **[0309]** Etapa 4: El 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (77,2 g, 203 mmol) se disolvió en THF (515 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente. Se dejó agitar la mezcla durante 3 horas para formar el anhídrido mixto. Se disolvió (S)-4-Benciiloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en THF (600 ml) y se enfrió a -78°C en un matraz separado Se trató la disolución con $n\text{-Buli}$ (102 ml de una disolución 2,50M en hexanos, 254 mmol) y se dejó agitar durante una hora. La disolución anhidra preparada se
- 45 añadió a Li-oxazolidinona en agitación mediante la cánula y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente

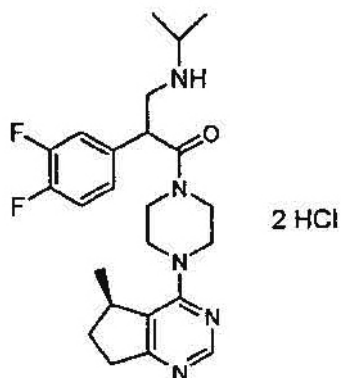
durante la noche. Se detuvo rápidamente la mezcla con la adición de disolución saturada de cloruro de amonio, a continuación se repartió entre más agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa varias veces y se combinaron los extractos orgánicos. Se lavó la capa orgánica con agua, a continuación salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó/separó el residuo (diastereómeros) mediante cromatografía (eluido en gel de sílice con 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar como resultado los diastereómeros completamente separados como aceites viscosos: (R)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil (isopropil) carbamato de terc-butilo (12,16 g, 25% basándose en 1/2 de racemato 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% basándose en 1/2 de racemato ácido). LC/MS (APCI+) m/z 401,2 $[\text{M-Boc}]^+$.

- 10 **[0310] Etapa 5:** Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (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. Se trató la mezcla con peróxido de hidrógeno (658 μl de una disolución al 35% en peso en agua, 8,00 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se enfrió la reacción a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-chlorophenil)-3-oxopropil(isopropil) carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol) mediante embudo de adición como una disolución en THF (15 ml) durante un periodo de 10 min. Se dejó agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS del producto bruto. Se enfrió la reacción a 0°C , a continuación se trató con una disolución de Na_2SO_3 1M (9,00 ml) mediante embudo de adición durante un periodo de 10 minutos. Después que finalizó la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se concentró la mezcla para eliminar el THF, a continuación se diluyó con agua. La porción acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (se descartó). Se repartió la porción acuosa con acetato de etilo, a continuación se trató gota a gota agitando a la vez con HCl 1M hasta que se alcanzó un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo y se combinaron los extractos orgánicos. La porción orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto de aceite incoloro se secó a alto vacío durante una hora para dar como resultado ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil) propanoico como un aceite/espuma viscoso (685 mg, 100%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 $[\text{M-Boc}]^+$.

- [0311] Etapa 6:** Se añadió HBTU (0,469 g, 1,24 mmol) a una disolución de diclorhidrato de of(R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,360 g, 1,24 mmol), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil) propanoico (0,423 g, 1,24 mmol) y DIEA (0,646 ml, 3,71 mmol) en DCM (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después de las cuales se añadió Na_2CO_3 2M: Se extrajo la mezcla de reacción con DCM y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía instantánea el producto bruto en una columna Biotage 40S (ca, 175 ml 4:1 de DCM:EA, se lavó para eluir el DIEA, a continuación un gradiente 1:4 de DCM:EA) para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (0,679 g, Rendimiento del 101%) como un jarabe de color amarillo pálido. LC/MS (APCI+) m/z 542,1 $[\text{M+H}]^+$.

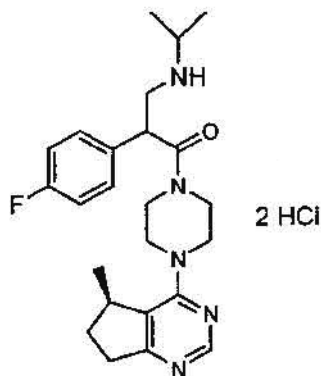
- [0312] Etapa 7:** Se añadió HCl /dioxano 4M (7,83 ml, 31,3 mmol) a una disolución ligeramente turbia de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil) carbamato (0,679 g, 1,25 mmol) en dioxano (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche con nitrógeno (16 horas). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó en una línea de vacío elevado. El residuo resultante se disolvió en MeOH mínimo y la disolución se añadió gota a gota a una disolución en agitación de éter, que produjo que se formara un precipitado de color blanco. El precipitado resultante se aisló mediante filtración a través de un embudo de medio sinterizado con presión de nitrógeno, se enjuagó con éter, se secó con presión de nitrógeno, se secó a vacío y a continuación, adicionalmente, en un horno a alto vacío a 55°C durante 2 días para dar el diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,610 g, rendimiento del 94,6%) como un polvo de color blanco.

[0313] ^1H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, s), 7,47-7,38 (4H, m), 4,58-4,55 (1H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,99-3,54 (11H, m), 3,48-3,37 (2H, m), 3,19-3,09 (2H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,37 (6H, d, J 3,7 Hz), 1,16 (3H, d, J 6,3 Hz), LCMS: 442,2.

Ejemplo 8**[0314]**

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

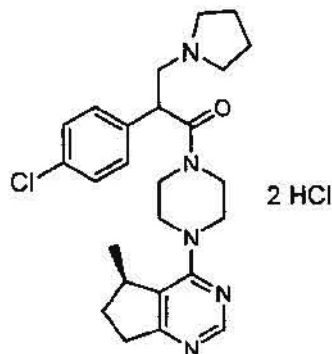
- 5 **[0315]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, app, d, J 2,5 Hz), 7,43-7,31 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 4,65-4,60 (1H, m), 4,22-4,08 (1H, m), 4,00-3,57 (11H, m), 3,46-3,40 (2H, m), 3,20-3,09 (2H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,36 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,37 (6H, d, J 6,5 Hz), 1,21-1,16 (3H, m), LCMS: 444,2

Ejemplo 9**[0316]**

10

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

- [0317]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, app, d, J 2,8 Hz), 7,43-7,40 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 4,52-4,88 (1H, m), 4,29-3,53 (12H, m), 3,48-3,38 (2H, m), 3,19-3,08 (2H, m), 3,00-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,93-1,83 (1H, m),
15 1,36 (6H, d, J 6,7 Hz), 1,20-1,14 (3H, m), LCMS: 426,2

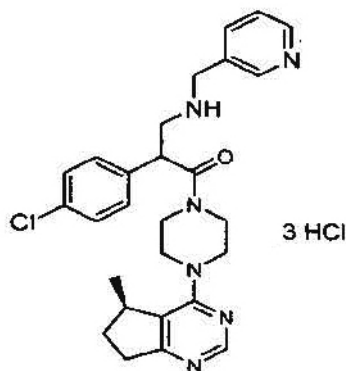
Ejemplo 10**[0318]**

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

- 5 **[0319]** Etapla 1: Se diluyó 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) en THF (6,0 ml) y se trató con pirrolidina (233 μ l, 2,80 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, la LCMS indicó que la reacción estaba completa (LCMS (APCI+) $[M+H]^+$ 268,1; Ref: 2,13min). La disolución se trató con agua (2,0 ml) y LiOH-H₂O (320 mg, 7,63 mmol), respectivamente y se dejó agitar la reacción durante la noche hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS. Se repartió la mezcla entre agua y acetato de etilo. La porción acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo y se descartaron los extractos orgánicos. La porción acuosa se trató con una disolución en exceso de HCl 3N (3,82 ml) y se lavó con acetato de etilo. La porción acuosa separada se concentró a vacío para dar como resultado el ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico-sal de HCl-3LiCl como un sólido de color blanco (1,15 g). MS (APCI+) $[M+H]^+$ 254,1; Rf: 1.30 min.
- 10

- [0320]** Se añadió DIPEA (44,4 mg, 0,343 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico (59,8 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 días, se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y una disolución saturada acuosa de NH₄Cl. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo mediante un cartucho de sílice (5,0 g) y se eluyó mediante una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (3:97 a 5:95) para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (6 mg, 17%) como un sólido de color blanquecino.
- 15
- 20

- [0321]** ¹H RMN (CD₃OD): 8,54 (1H, s), 7,47-7,40 (4H, m), 4,66-4,63 (1H, m), 4,18-3,35 (13 H, m), 3,24-3,07 (2H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 2,19-1,97 (4H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,39-1,36 (1H, m), 1,20-1,15 (3H, m), 25 LCMS: 454,1.

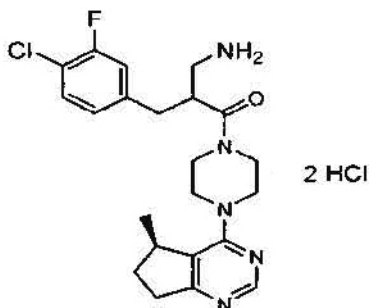
Ejemplo 11**[0322]**

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

[0323] ^1H RMN (CD_3OD) : 9,19 (1H, s), 8,96 (1H, d, J 5,4 Hz), 8,91 (1H, d, J 8,6 Hz), 8,55 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,20-8,17 (1H, m), 7,46-7,39 (4H, m), 4,82-4,75 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,20-4,12 (1H, m), 4,0-3,57 (11H, m), 3,39-3,34 (2H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,91-1,85 (1H, m), 1,38 (1H, t, J 5,9 Hz), 1,17 (3H, app dd, J 15,7 y 5,6 Hz), LCMS: 491,2.

5 Ejemplo 12

[0324]

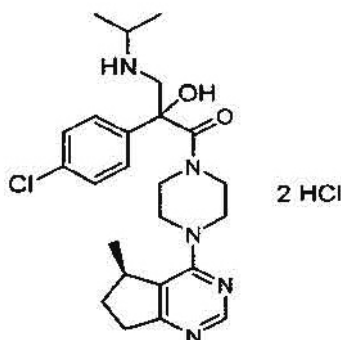


Diclorhidrato de (R,S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorobencil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

10 [0325] LCMS: 432,2.

Ejemplo 13

[0326]



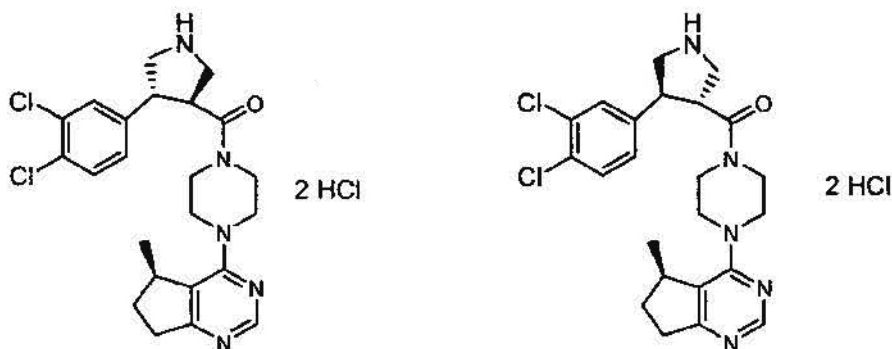
15 Diclorhidrato de (R,S) 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0327] Etapas 1: Se añadió MCPBA (35 g, 77%, 156 mmol) a una disolución de 2-(4-clorofenil)-acrilato de metilo (20 g, 102 mmol) in CHCl_3 (200 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, NaHCO_3 al 10% y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó mediante hexano/acetato de etilo (9:1) para dar 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo. Se añadieron 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo (2 g, 9,4 mmol) y etanol (10 ml) e isopropilamina (1 ml, 11,7 mmol) a una bomba de presión elevada de 50 ml. Se calentó la mezcla a 90°C durante 12 horas en la bomba. Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM (20 ml) y TEA (2 ml). Se añadió (Boc) $_2\text{O}$ (4g, 23,0 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (20 ml). Se añadió LiOH (3N, 14 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Tras el enfriamiento, se detuvo rápidamente la mezcla con HCl 2N (21 ml). Se eliminó el disolvente y se sometió el residuo a cromatografía en columna, se eluyó mediante hexano/acetato de etilo (1:1) para dar el ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanoico. LCMS (APCI+) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 258,1; Rf: 3,66 min.

- [0328] Etapa 2:** Se añadió DIPEA (35,5mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20mg, 0,69mmol), ácido 3-(tert-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxipropanoico y hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (31.3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada acuosa de NaHCO_3 y disolución saturada acuosa de NH_4Cl . Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se concentró. Se purificó el residuo mediante un cartucho de sílice (5,0 g) y se eluyó mediante una mezcla de EtOAc y hexano (60:40) para dar el 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo como un aceite transparente (27 mg, 70%). LCMS (APCI+) $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$ 558,1; Rf: 4,41 min.
- 10 **[0329] Etapa 3:** Se añadió una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,0466 mmol) en DCM (2,5 ml) a una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (0,8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a vacío para dar el 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo como la sal de di-HCl (28 mg).
- 15 **[0330]** ^1H RMN (CD_3OD): 8,53 (1H, app d, J 2,7 Hz), 7,56-7,49 (4H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 4,01-3,38 (13 H, m), 3,16-3,07 (1H, m), 2,98-2,92 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,34 (6H, app d, J 4,7 Hz), 1,16 (3H, dd, J 6,6 and 19,5 Hz), LCMS: 458,1.

Ejemplo 14

[0331]



20

Diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

- [0332] Etapa 1:** Se añadió TFA (0,2 mL, 2,63 mmol) a una disolución de 3-(3,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (2,6 g, 11,7 mmol) en DCM (40 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C. A continuación se añadió gota a gota bencilmetoxitrimetilsilanil metilamina (6,0 ml, 23,5 mmol) manteniendo a la vez la temperatura entre -5°C y 5°C. Después que se completó la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en éter y se trató con HCl 1N. Se sacudió la mezcla para agitarla y se formó una disolución con tres capas. Se recogieron las dos capas inferiores y se basificaron con NaOH 2N a un pH de aproximadamente 14. A continuación se extrajeron con CHCl_3 (3 X 100 ml). Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía en columna, se eluyó mediante hexano/acetato de etilo (4:1) para dar el 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo (4,2 g, 99%). (LCMS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364,2; Rt: 2,63 min).
- 25 **[0333] Etapa 2:** Se añadió Cloroformiato de 1-cloroetilo (1,5 ml, 13,9 mmol) a una disolución de 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo (4,20 g, 11,5 mmol) en DCE (50 ml) a 0°C. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente a vacío a 65°C durante 1 hora. Se añadió MeOH (50 ml) al residuo y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el MeOH. Se volvió a disolver el sólido en CHCl_3 y se trató con Na_2CO_3 . Se combinó la fase orgánica y se secó. Se eliminó el disolvente para dar como resultado el 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo (3.1 g, 98%). (LCMS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1; Rt: 2,25 min.).
- 30 **[0334] Etapa 3:** Se añadió anhídrido Boc (3,0 g, 13,7 mmol) a una disolución de 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo (3,10 g, 11,3 mmol) en THF (100 ml) y se añadió TEA (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se sometió el residuo a cromatografía en columna, se eluyó mediante hexano/acetato de etilo (8:1) para dar el 3-metil 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-1,3-
- 40

dicarboxilato de (3S,4R)-1-terc-butilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 274,1; Rt: 4,17 min.). El 3-metil 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de (3S,4R)-1-terc-butilo se volvió a disolver en MeOH (50 ml) y se añadió LiOH (3M, 10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió HCl 2N (15 ml) a la mezcla. Se eliminó el disolvente y se sometió el residuo a cromatografía en columna, se eluyó mediante DCM/MeOH 5 (40:1-10:1) para dar el ácido (3S,4R)-1-(terc-butoxycarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (1,95 g). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 260,1; Rt: 3,67 min.

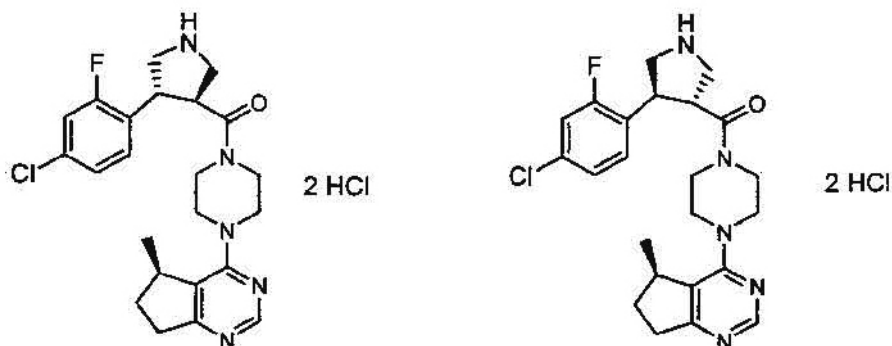
[0335] Etapa 4: Se añadió DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,069 mmol), ácido 1-(terc-butoxycarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (29,7 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-10 N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y disolución saturada acuosa de NH₄Cl. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo mediante un cartucho de sílice (5,0 g), se eluyó mediante una mezcla de EtOAc y hexanos (60:40) para dar el 3-(3,4-diclorofenil)-4-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)pyrrolidina-1-arboxilato 15 de terc-butilo como una mezcla de diastereómeros (34 mg, 88%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 560,0; Rt: 3,59 min.

[0336] Etapa 5: Se añadió una disolución de la mezcla de diastereómeros de 3-(3,4-diclorofenil)-4-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)pyrrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (34 mg, 0,061 mmol) en DCM (3,1 ml) a una disolución de HCl 4,0M en dioxano (1,1 mL, 4,25 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el diclorhidrato de ((3S,4R)-20 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y el diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona como una mezcla de diastereómeros (32 mg, 99%).

[0337] ¹H RMN (CD₃OD): 8,58 (1H, s), 7,70-7,63 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 4,25-3,40 (18H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 1,93-1,87 (1H, m), 1,21-1,15 (3H, m), LCMS: 460,2.

25 **Ejemplo 15**

[0338]

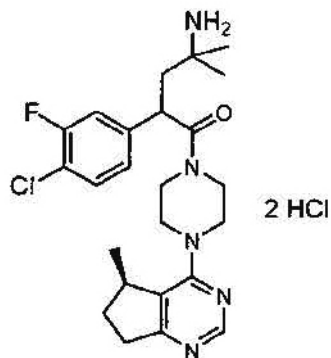


Diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona y diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona 30

[0339] ¹H RMN (CD₃OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m), LCMS: 460,1.

Ejemplo 16

[0340]

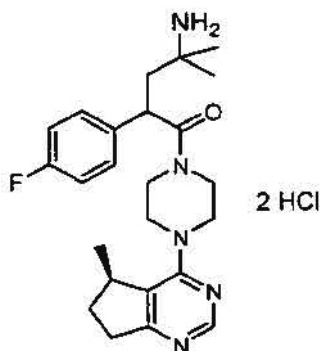


Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona

- 5 [0341] ^1H RMN (CD_3OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m), LCMS: 460,1.

Ejemplo 17

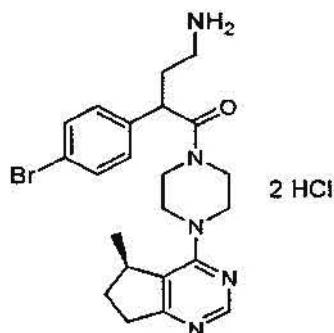
[0342]



10

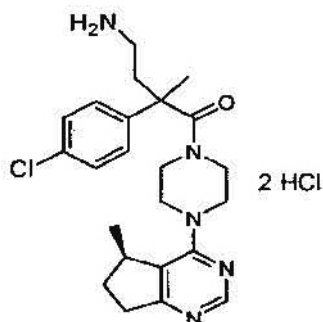
Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona

- [0343] ^1H RMN (CD_3OD): 8,55 (1H, s), 7,457,38 (2H, m), 7,17-7,05 (2H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 4,27-3,25 (13H, m), 3,20-3,06 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 1,95-1,78 (2H, m), 1,42-1,29 (6H, m),
15 1,24-1,10 (3H, m), LCMS: 426,1.

Ejemplo 18**[0344]**

Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-yl)piperazin-1-il)butan-1-ona

- 5 **[0345]** ^1H RMN (CD_3OD) 8,55 (1H, app d, J 3,5 Hz), 7,55 (2H, dd, J 8,3 and 3,6 Hz), 4,27-3,43 (14H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 3,00-2,811 (3H, m), 2,44-2,30 (2H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,20-1,14 (3H, m), LCMS: 460,1.

Ejemplo 19**[0346]**

10

Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona

- [0347]** Etapas 1: Se disolvió 2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (1,50 g, 7,55 mmol) en THF (14 ml) y se enfrió a 0°C. La disolución se trató con KOtBu (85 mg, 0,755 mmol) y se dejó agitar durante 15 minutos. La disolución se enfrió a -78°C y a continuación se trató con el acrilato (1,22 ml, 8,31 mmol). La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente hasta la finalización hasta el análisis de la TLC. A continuación, se detuvo rápidamente la mezcla con NH_4Cl . Se eliminó el THF a vacío para dar como resultado un aceite de color amarillo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se combinaron los extractos orgánicos. La porción orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar como resultado el material bruto como un aceite de color amarillo. El material se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con 90:10 de hexanos:acetato de etilo, $R_f = 0,35$) para dar como resultado el 1-metil 2-(4-clorofenil)-2-metilpentanedioato de 5-terc-butilo como un aceite incoloro (1,69 g, 69%). Este 1-metil 2-(4-clorofenil)-2-metilpentanedioato de 5-terc-butilo (1,69 g, 5,17 mmol) se disolvió en TFA (15, 9 ml; 207 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 horas hasta la finalización determinada mediante el análisis de LCMS (neg). La disolución se concentró a vacío para dar como resultado el ácido 4-(4-clorofenil)-5-metoxi-4-metil-5-oxopentanoico como un aceite incoloro (1,42 g, 100%).

- [0348]** Etapas 2: Se disolvió el ácido 4-(4-clorofenil)-5-metoxi-4-metil-5-oxopentanoico (1,42 g, 5,25 mmol) en tolueno (17,5 ml) a 0°C y se trató con Net_3 (1,46 ml, 10,5 mmol) y DPPA (1,19 ml, 5,51 mmol), respectivamente. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas (el material de partida no permaneció mediante la TLC). La disolución se concentró cuidadosamente (<30°C) a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución al 1% en p/p de ácido cítrico. La porción acuosa se extrajo una vez y se combinaron los extractos orgánicos. La porción orgánica se lavó con salmuera, se separó, se

secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en terc-BuOH (17,5 ml), se trató con SnCl_4 (262 μl de una disolución 1,0M en DCM, 262 μmol) y se calentó a 80°C durante 5 horas (liberación de nitrógeno disminuida). La reacción se completó mediante el análisis de la TLC y se concentró a vacío para dar como resultado un aceite. El aceite se repartió entre el acetato de etilo y se diluyó con una disolución de NaHCO_3 . La porción acuosa se extrajo varias veces y se combinaron los extractos orgánicos. La capa orgánica se lavó con disolución de HCl 0,5M, a continuación salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar como resultado un aceite de color marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluido en gel de sílice con 4:1 de hexanos:acetato de etilo, $R_f = 0,25$) para dar como resultado el 4-(terc-butoxycarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoato de metilo puro como un aceite incoloro (790 mg, 44%).

- 10 **[0349] Etapa 3:** Se disolvió el 4-(terc-butoxycarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoato de metilo (720 mg, 2,11 mmol) en THF (4,2 ml) y agua (1,8 ml). La mezcla se trató con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (265 mg, 6,32 mmol) y se dejó agitar durante la noche hasta la finalización determinada mediante el análisis de la LCMS. Se diluyó la mezcla con agua y se lavó dos veces con dietil éter (se descartó). La capa acuosa se trató con disolución de HCl 3M hasta un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 (ppt blanco) y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, a continuación salmuera, se separaron, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar como resultado el ácido 4-(terc-butoxycarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoico como un aceite incoloro (684 mg, 99%). LCMS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,0; Rt: 2,26 min.

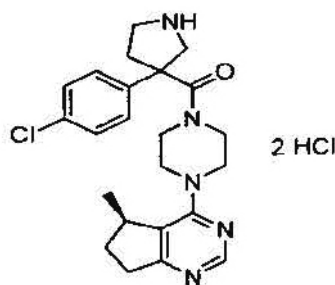
- 20 **[0350] Etapa 4:** Se añadió DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 4-(terc-butoxycarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-2-metilbutanoico (27,0 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada acuosa de NaHCO_3 y disolución saturada acuosa de NH_4Cl . La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g), se eluyó mediante una mezcla de EtOAc y hexano (60:40) para dar el 3-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo como un aceite transparente (27mg, 74%). LCMS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,1; Rt: 3,38 min.

- 30 **[0351] Etapa 5:** Se añadió una disolución de 3-(4-clorofenil)-3-metil-4-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutylcarbamato de terc-butilo (26 mg, 0,049 mmol) en DCM (2,5 ml) a una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-ona (18,4 mg, 70%). LCMS: (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428,1; Rt: 2,22 min.

[0352] LCMS:428,1

Ejemplo 20

- 35 **[0353]**



Diclorhidrato de (R,S)-3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona

- 40 **[0354] Etapa 1:** Se añadió TFA (0,34 ml, 4,41 mmol) a una disolución de N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (3,9 g, 19,8 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota Bencilmetoxitrimetilsilanilmetilamina (10,5 ml, 41 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en éter y se trató con HCl 1N. Se sacudió la mezcla y se separó la capa acuosa y se basificó con NaOH 2N a un pH de 14. A continuación se extrajo con CHCl_3 (3 X 100 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluido mediante hexano/EtOAc (10:1) para dar el 1-benzil-3-(4-chlorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (LCMS (APCI+) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 330,2; Rt: 2,46 min).

[0355] Etapa 2: Se añadió 1-Chloroetilformiato (1,0 ml, 9,27 mmol) a una disolución de 1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (3,05 g, 9,25 mmol) en tolueno (40 ml) a 0°C. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. Tras el enfriamiento, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se trató con MeOH (20 ml) y se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH 1N (50 ml) y a continuación agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó mediante EtOAc-DCM/MeOH (10:1). El 3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240,1; Rt: 2,06 min) se disolvió en DCM (20 ml) y TEA (1 ml) y a continuación se trató con anhídrido Boc (1 g, 4,58 mmol). Tras la agitación durante 2 horas, se eliminó el disolvente y se disolvió el 3-metil 3-(4-clorofenil) pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240,1; Rt: 3,78 min) en THF (50 ml). Se añadió LiOH (3M, 6 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se detuvo rápidamente con HCl 2N (9 ml). Se eliminó el disolvente y se sometió el residuo a cromatografía en columna, se eluyó mediante hexanos/EtOAc(4:1)-DCM/MeOH (20:1) para dar el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224,1; Rt: 2,90 min.

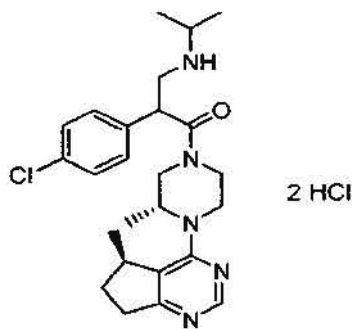
[0356] Etapa 3: Se añadió DIPEA (35,5 mg, 0,275 mmol) a una suspensión de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (20 mg, 0,69 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (26,9 mg, 0,082 mmol) y hexafluorofosfato de O-(1H-Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (31,3 mg, 0,082 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y disolución saturada acuosa de NH₄Cl. Se secó la capa orgánica (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el residuo mediante un cartucho de sílice (5,0 g), se eluyó mediante una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1,5:98,5) para dar el 3-(4-clorofenil)-3-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite transparente (25 mg, 69%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 526,1; Rt: 3,49.

[0357] Etapa 4: Se añadió una disolución de 3-(4-clorofenil)-3-(1-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,048 mmol) en DCM (2,5 ml) a una disolución de HCl 4,0 M en dioxano (0,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el diclorhidrato de (3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona (24 mg, 100%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 426,2; Rt: 2,09.

[0358] ¹H RMN (CD₃OD): 8,54 (1H, s), 7,51-4,49 (2H, m), 7,41 (2H, d, J 7,2 Hz), 4,26 (1H, d, J 11,0 Hz), 4,10-3,37 (12 H), 3,16-3,08 (2H, m), 2,98-2,85 (2H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 1,87 (1H, t, J 10,4 Hz), 1,16 (3H, app dd, J 12,5 and 7,0 Hz), LCMS: 426,2

Ejemplo 21

[0359]

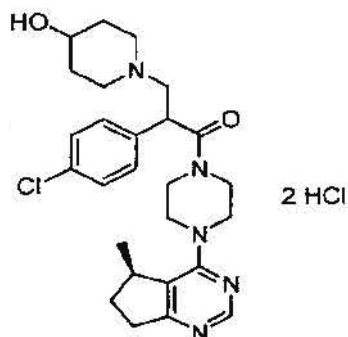


Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-((R)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0360] LCMS: 456,2

Ejemplo 22

[0361]

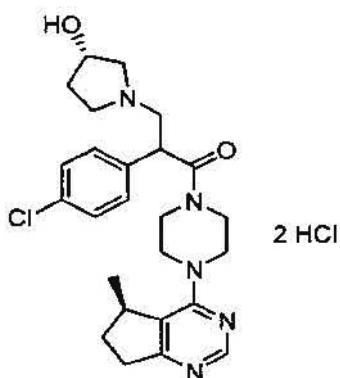


Diclorhidrato de (R,S) 2-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-yi)propan-1-ona

5 [0362] LCMS: 484,2

Ejemplo 23

[0363]

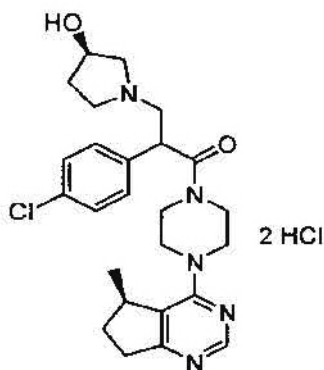


10 Diclorhidrato de (R,S) 2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0364] LCMS: 470,2

Ejemplo 24

[0365]

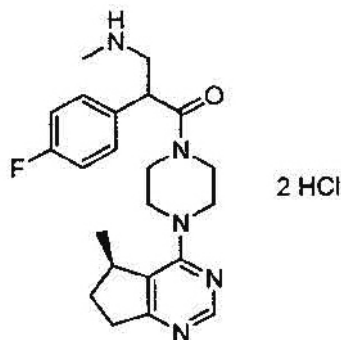


Diclorhidrato de (R,S) 2-(4-clorofenil)-3-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0366] LCMS: 470,2

Ejemplo 25

5 [0367]

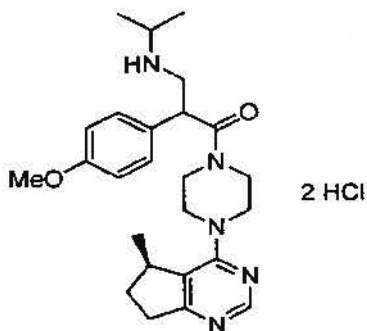


Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metilamino)propan-1-ona

[0368] LCMS: 398,2

10 **Ejemplo 26**

[0369]

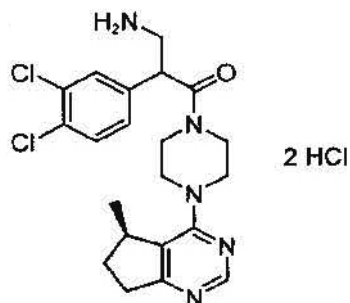


Diclorhidrato de (R,S)-3-(isopropilamino)-2-(4-metoxifenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

15 [0370] ¹H RMN (D₂O): 8,30 (1H, app d, J 9,3 Hz), 7,20-7,16 (2H, m), 6,94-6,91 (2H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,16-4,08 (1H, m), 3,99-3,83 (2H, m), 3,78-3,70 (4H, m), 3,60-3,30 (7H, m), 3,25-2,89 (3H, m), 2,84-2,74 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,72 (1H, t, J 10,8 Hz), 1,21-1,18 (6H, m), 0,99-0,91 (3H, dos d, J 7,1 y 6,7 Hz), LCMS: 438,2

Ejemplo 27

[0371]

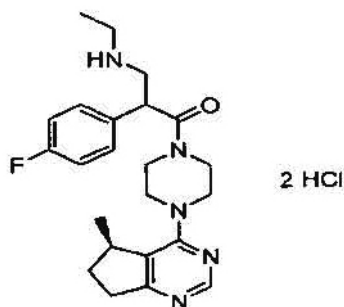


Diclorhidrato de (R,S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

5 [0372] LCMS: 434,2

Ejemplo 28

[0373]

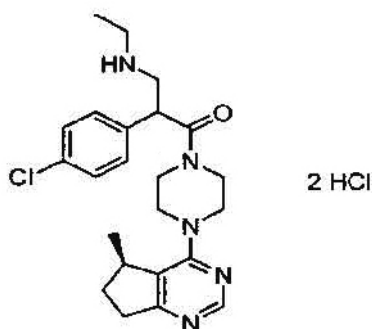


10 Diclorhidrato de (R,S)-3-(etilamino)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0374] ¹H RMN (D₂O): 8,31 (1H, app d, J 7,9 Hz), 7,28-7,24 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 3,99-3,37 (9H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 3,10-2,92 (4H, m), 2,85-2,75 (1H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1,15 (3H, t, J 7,2 Hz), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 6,9 y 6,5 Hz), LCMS: 412,2.

Ejemplo 29

15 [0375]

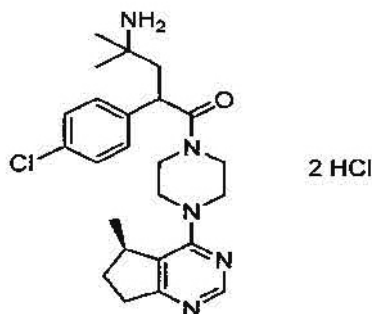


Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-3-(etilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0376] LCMS: 428,2.

Ejemplo 30

[0377]



5 Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona

- [0378] **Etapla 1:** Se añadió 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (33,68 ml, 225,2 mmol) a una disolución de 2-(4-clorofenil)acrilato (36,9 g, 187,7 mmol) y 2-nitropiridina (20,23 ml, 225,2 mmol) en CH₃CN (500 ml) at 0°C con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La disolución se concentró a vacío y se sometió a cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 20%) para dar el 2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato (52,9 g, rendimiento del 98,66%) como un aceite incoloro. Se añadió gota a gota HCl concentrado (10 ml) durante 2 minutos a una suspensión de 2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo (10 g, 35,0 mmol) y cinc (6,41 ml, 700 mmol) en EtOH (250 ml) a 40°C. La mezcla se agitó a 40°C durante la noche. La LCMS mostró el producto deseado y el producto reducido (pero no ciclado). Se aumentó la temperatura a 50°C durante 8 horas. No hubo cambio mediante la LCMS, de tal manera que la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, se capturó en EtOAc/EtOH (500 ml, 9:1), se lavó con disolución de bicarbonato, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto contenía 2-3 compuestos, sin embargo, la 3-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, rendimiento del 85,6%) fue el principal, que se usó como tal en la siguiente etapa. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224,1; Rt: 2,90 min.
- 20 [0379] **Etapla 2:** Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (36 ml, 36 mmol) a una disolución agitada de 3-(4-clorofenil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, 30 mmol) en THF (200 ml) a -78°C con nitrógeno. La disolución se agitó a -78°C durante 30 minutos y a continuación se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (7,6 ml, 33 mmol) en THF (30 ml) en una única porción. La disolución se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Se vertió la reacción en una disolución de HCl 0,5 M y se extrajo con acetato de etilo dos veces.
- 25 Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se separaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar como resultado el producto casi puro (Boc2O en exceso) como un aceite incoloro. La cromatografía en columna (EtOAc/hexanos al 20%) proporciona el 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo puro. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224,1; Rt: 3,68 min.

- [0380] **Etapla 3:** Se añadió hidróxido de litio hidratado (6,44 ml, 232 mmol) a una disolución agitada de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 23,2 mmol) en THF/MeOH/H₂O (30 ml / 30 ml / 30 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a vacío. Se capturó el residuo en agua (200 ml), se lavó con EtOAc (100 ml), se acidificó con HCl concentrado y se extrajo en EtOAc (2 X 200 ml). Se secó el producto con Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El HCl residual se eliminó mediante evaporación a partir de tolueno para dar el ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (5,0 g, rendimiento del 63,2%) como un sólido de color blanco. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 242,0; Rt: 2,8 min.

- [0381] **Etapla 4:** Se añadió HBTU (0,033 g, 0,086 mmol) a una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,025 g, 0,086 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (0,029 g, 0,086 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en DCM (1,2 ml). La reacción se agitó durante la noche (16 horas) tras lo cual, se diluyó con Na₂CO₃ 2M y se extrajo con DCM. Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna Biotage 12S (ca. 100 ml 3:1 DCM:EA que se lavó para eluir el DIEA, a continuación, el producto eluyó con 1:3 de DCM:EA) para dar 4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (0,44, rendimiento del 95%) como un residuo. LCMS (APCI+) [M+H]⁺

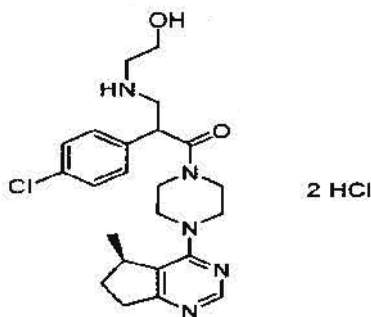
542,2; Rt: 2,94 min.

[0382] Etapla 5: Se añadió HCl/dioxano 4M (0,609 ml, 2,43 mmol) a una disolución de 4-(4-clorofenil)-2-metil-5-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentan-2-ilcarbamato (0,044 g, 0,0812 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, tras lo cual se concentró hasta sequedad. Los sólidos se aislaron mediante filtración mediante un papel de filtro de membrana para análisis cuantitativo con presión de nitrógeno, enjuagado con éter y se secó a vacío para dar el diclorhidrato de (R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-4-metil-1-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)pentan-1-ona (0,035 g, rendimiento del 83,7%) como un polvo de color blanco. LC/MS(APCI+) m/z 442 [M+H]⁺. 1:1 de la mezcla de diastereómeros.

10 **[0383]** ¹H RMN (D₂O): 8,31 (1H, app d, J 9,1 Hz), 7,31-7,18 (4H, m), 4,12-3,36 (10H, m), 3,23-3,16 (1H, m), 3,02-2,92 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,52 (1H, dd, J 14,9 and 8,6 Hz), 2,27-2,20 (1H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,5 Hz), 1,23 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,05 (1H, t, J 7,1 Hz), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 7,1 y 7,1 Hz), LCMS: 442,2.

Ejemplo 31

[0384]



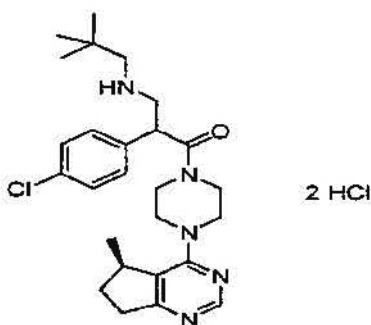
15

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

[0385] LCMS: 444,2

Ejemplo 32

20 **[0386]**

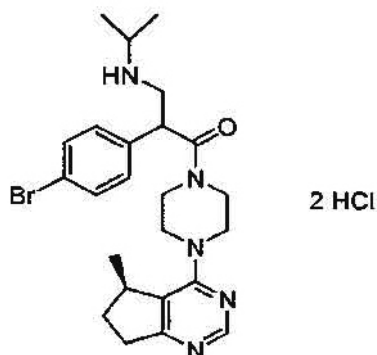


Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(neopentilamino)propan-1-ona

[0387] LCMS: 470,2

Ejemplo 33

[0388]

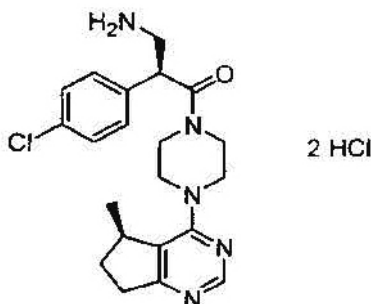


Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-bromofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

- 5 [0389] ^1H RMN (D_2O): 8,31 (1H, app d, J 10,4 Hz), 7,52-7,49 (2H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 4,31-4,27 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,00-3,07 (12H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,1 Hz), 1,21-1,15 (6H, m), 0,99-0,93 (3H, dos d, J 6,5 y 6,9 Hz), LCMS: 486,2.

Ejemplo 34

[0390]



10

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

- [0391] Etapas 1: Se disolvió 2,4-dimetoxibencilcarbamato de terc-butilo (3,96 g, 14,8 mmol) en THF (74 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota butil litio (7,44 ml, 16,3 mmol) a la disolución durante un periodo de cinco minutos para dar como resultado una disolución amarillo pálido. Se dejó agitar la disolución durante 15 minutos antes de que se añadiera gota a gota cloro(metoxi)metano (1,35 ml, 17,8 mmol) (puro). Se agitó la reacción a -78°C durante 10 minutos y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción a vacío para dar como resultado un gel de color amarillo, que se repartió entre una disolución semi saturada de NH_4Cl y éter. Se extrajo una vez la porción acuosa y se combinaron los extractos orgánicos. La porción orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. ^1H RMN soporta el 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo cuasi puro ($>90\%$) (4,81 g, rendimiento del 104%) como un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación.

- [0392] Etapas 2: Se disolvió la (R)-4-Bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,00 g, 9,10 mmol) en DCM (p1 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió una disolución de TiCl_4 en tolueno 1M (11,4 ml, 11,4 mmol) a la disolución seguido por DIEA (1,66 ml, 9,55 mmol) para dar como resultado una reacción de color púrpura oscuro. Se agitó esta durante 15 minutos y a continuación se añadió gota a gota el 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (3,40 g, 10,9 mmol) como una disolución en DCM (10 ml). Se dejó agitar la reacción durante 15 minutos a -78°C y a continuación se dejó calentar a -18°C en un baño de hielo con salmuera durante una hora. Se dejó calentar lentamente esta reacción a 0°C durante un periodo de 2,5 horas y a continuación se detuvo rápidamente con la adición de una disolución saturada de NH_4Cl (100 ml). Se separaron las capas y se extrajo la porción orgánica una vez con DCM. Se secaron las porciones orgánicas combinadas con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar como resultado un aceite de color amarillo. Se purificó el residuo mediante cromatografía (se eluyó en gel

de sílice con 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar como resultado el material puro como un aceite incoloro, el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(2,4-dimetoxibencil)carbamato de terc-butilo (4,07 g, rendimiento del 73,5%). Se disolvió el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(2,4-dimetoxibencil)carbamato de terc-butilo (680 mg, 1,12 mmol) en DCM (10,6 ml) y agua (560 µl; 19:1 de DCM:agua) a temperatura ambiente. Se trató la disolución con DDQ (380 mg, 1,67 mmol) y se dejó agitar la reacción durante un día para dar como resultado la finalización de la reacción mediante el análisis de la TLC y la LCMS. Se diluyó la reacción con DCM y se lavó dos veces con disolución semisaturada de NaHCO₃. Se secó la porción orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar como resultado un aceite de color amarillo-naranja. Se purificó el residuo mediante cromatografía (se eluyó en gel de sílice con 9:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar como resultado una mezcla del subproducto del aldehído y el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo – (no separable) como un aceite de color amarillo pálido (729 mg de masa combinada). LC/MS (APCI+) m/z 359,1 [M-BOC+H]⁺.

[0393] Etapa 3: Se añadió H₂O₂ al 35% (0,240 ml, 2,91 mmol) a una disolución de LiOH-H₂O (0,0978 g, 2,33 mmol) en 2:1 de THF:H₂O (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos y a continuación 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 embudo de adición. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo para calentar lentamente la mezcla de reacción y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió Na₂SO₃ 1M (7 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla durante 5 minutos y se calentó a temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 20 minutos. A continuación se transfirió la mezcla de reacción a un embudo separador y se lavó con éter (3 X). Se acidificó la capa acuosa con KHSO₄ (s) y se extrajo la mezcla con DCM (2X). 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, rendimiento del 94,2%) como un residuo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

[0394] Etapa 4: Se añadió HCl/dioxano 4M (5,49 ml, 22,0 mmol) a una disolución del ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 1,10 mmol) en 2:1 dioxano:DCM (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche (16 horas), tras lo cual se concentró a 1/3 del volumen. La mezcla turbia resultante se diluyó con éter y la mezcla se concentró de nuevo a 1/3 del volumen. Se diluyó la mezcla de nuevo con éter (20 ml) y se aislaron los sólidos mediante filtración a través de un embudo de medio sinterizado con presión de nitrógeno. Se enjuagaron los sólidos con éter (5 X 10 ml), se secaron con presión de nitrógeno y se secaron a vacío para dar el clorhidrato del ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, rendimiento del 76,8%) como un polvo de color blanco HPLC>99% del área pura. LC/MS (APCI+) m/z 200.

[0395] Etapa 5: Se añadió BOC₂O (0,368 g, 1,69 mmol) a una disolución de clorhidrato del ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 0,843 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio hidratado (0,382 g, 2,11 mmol) en 10:1 de MeCN:H₂O (7.7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente (12 horas), tras lo cual se eliminó el MeCN en un evaporador rotatorio. Se diluyó la mezcla con agua y se lavó con éter (2 X). Se acidificó la capa acuosa con KHSO₄ (s). Se extrajo la mezcla con DCM y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,229 g, rendimiento del 90,6%) como una espuma HPLC> de un 99% del área pura. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

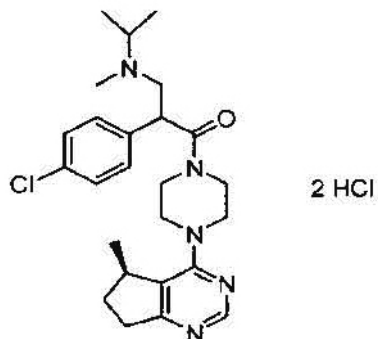
[0396] Etapa 6: Se añadió HBTU (0,033 g, 0,086 mmol) a una disolución de diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,025 g, 0,086 mmol), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,026 g, 0,086 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,26 mmol) en DCM (1,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos, se añadió Na₂CO₃ 2M y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en una columna Biotage 12S (ca, 100 ml; 4:1 de DCM:EA que se lavó para eluir el DIEA, a continuación se eluyó el producto con 1:9 de DCM:EA) para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,043 g, rendimiento del 100%) como un residuo de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 500,1 [M+H]⁺; Rf: 2,68.

[0397] Etapa 7: Se añadió HCl/dioxano 4M (0,860 ml, 3,44 mmol) a una disolución del (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,043 g, 0,0860 mmol) en dioxano (1,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche (16 horas), tras lo cual se concentró y se secó en una línea de vacío elevado. Se disolvió el residuo resultante en MeOH mínimo y se trituró el producto mediante la adición de éter. Se aislaron los sólidos resultantes mediante filtración a través de un papel de filtro de membrana Varian para análisis cuantitativo con presión de nitrógeno, se enjuagó con éter, se secó con presión de nitrógeno y se secó adicionalmente a vacío para dar el diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona (0,032 g, rendimiento del 78,7%) como un polvo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 400 [M+H]⁺.

[0398] ¹H RMN (D₂O): 8,30 (1H, s), 7,37 (2H, d, J 8,3 Hz), 7,23 (2H, d, J 8,5 Hz), 4,30 (1H, t, J 6,2 Hz), 4,12-4,05 (1H, m), 3,90-3,60 (3H, m), 3,55-3,23 (9H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,86-2,79 (1H, m), 2,28-2,18 (1H, m), 1,73 (1H, t, J 10,7 Hz), 0,94 (3H, d, J 6,5 Hz), LCMS: 400,2.

Ejemplo 35

[0399]

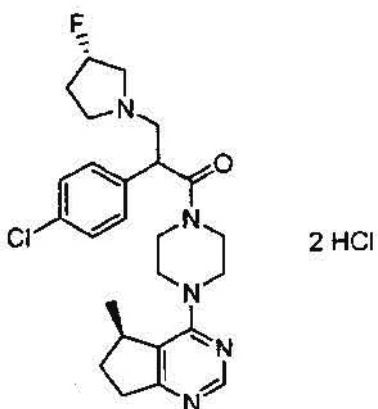


5 Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropil(metil)amino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il) piperazin-1-il)propan-1-ona

[0400] LCMS: 456,2.

Ejemplo 36

[0401]

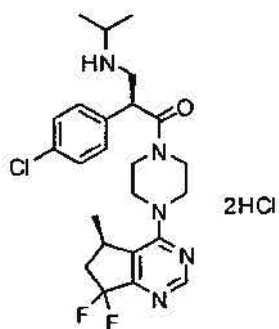


10 Diclorhidrato de (R,S)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona

[0402] LCMS:472,2.

Ejemplo 37

[0403]



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

- [0404] Etapa 1:** A una disolución a 0°C de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 3,14 mmol) se añadieron 20 ml de CHCl₃ con nitrógeno en varias porciones sólidas de mCPBA sólido a un máx. del 77% (1,27, 5,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a 0°C y se añadió más mCPBA en porciones a un máx. del 77% (0,4 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó otras 15 horas, tras lo cual se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una disolución Na₂S₂O₃ (0,993 g, 6,28 mmol) en 6 ml de N₂O mediante embudo de adición y a continuación se añadió lentamente una disolución de Na₂CO₃ (0,999 g, 9,42 mmol) en 8 ml de H₂O mediante embudo de adición. Se agitó 30 minutos la mezcla de reacción, a continuación se extrajo con 3 x 100 ml de CHCl₃. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron a través de Celite y a continuación se concentraron a vacío para dar el 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il-1-óxido)piperazina-1-carboxilato como una espuma de color marrón, que se usó inmediatamente sin purificación. Se disolvió el 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il-1-óxido)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo en anhídrido acético (5,92 ml, 62,8 mmol) y se calentó la disolución a 90°C y se agitó 2 horas. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó a vacío el exceso de anhídrido acético y se disolvió el aceite resultante en DCM y se vertió lentamente en una disolución agitada de Na₂CO₃ saturada en hielo. Se extrajo la mezcla con 2 x 100 ml de DCM y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar el 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,11 g, rendimiento del 93,9%) como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 377 [M+H]⁺, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- [0405] Etapa 2:** A una disolución de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,16 g, 3,08 mmol) en 12 ml de THF se añadió LiOH 3M (2,57 ml, 7,70 mmol) y 3 ml de H₂O. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15v horas, tras lo cual se añadió H₂O y se extrajo la mezcla con 3 x 75 ml de EtOAc. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto en gel de sílice columna Biotage 40S) en primer lugar con un gradiente de 1:1 a 1:6 de DCM:EtOAc, seguido por 20:1 de DCM:MeOH para dar 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,556 g, rendimiento del 54,0%) como una mezcla 1:1 de diastereómeros como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺.
- [0406] Etapa 3:** A una disolución a -78°C de cloruro de oxalilo (0,203 ml, 2,33 mmol) en 10 ml de DCM, se añadió gota a gota mediante jeringuilla una disolución de DMSO (0,330 ml, 4,66 mmol) en 3 ml de DCM. Se agitó la mezcla de reacción 35 minutos, a continuación se añadió lentamente mediante jeringuilla una disolución de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,556 g, 1,66 mmol) en DCM. La mezcla de reacción se agitó otra hora a -78°C, tras lo cual se añadió TEA puro (1,09 ml, 7,81 mmol). A continuación se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó 30 minutos y se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con 3 x 75 ml de DCM y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto en gel de sílice (columna Biotage 40M): se lavó la columna con aproximadamente 300 ml 4:1 de DCM:EtOAc, a continuación, un gradiente de 1:4 de DCM:EtOAc para dar el 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,440g, rendimiento del 79,6%) como una espuma de color marrón. MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,74-3,48 (m, 7H), 2,96 (dd, J = 19,6, 7,3 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 19,6, 1,5 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
- [0407] Etapa 4:** (La reacción tuvo lugar en una botella de plástico de 20 ml): a una disolución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,250 g, 0,75 mmol) en 5ml de DCM se añadió DAST (0,795 ml, 6,02 mmol). Se tapó la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas, tras lo cual se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ en hielo. Se extrajo la mezcla con 2 x 40 ml de DCM y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en gel de sílice (columna Biotage 40S) eluyendo con 6:1 a 3:1 de hexanos:EtOAc para dar el 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,092 g, rendimiento del 34,5%) como un aceite de color amarillo. MS (APCI+) m/z 355 [M+H]⁺.
- [0408] Etapa 5:** A una disolución de 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato (0,092 g, 0,260 mmol) en 2 ml de dioxano se añadió HCl/dioxano 4M (2,27 ml, 9,09 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente 16 horas, tras lo cual se concentró hasta sequedad y se secó a vacío para dar de diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,079 g, rendimiento del 93,0%) como un polvo de color amarillo pálido. MS (APCI+) m/z 255 [M+H]⁺.
- [0409] Etapa 6:** A una disolución de diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,015 g, 0,046 mmol), el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,016 g, 0,046 mmol) y DIEA (0,024 ml, 0,14 mmol) en 1,7 ml de DCM se añadió HBTU (0,017 g 0,046 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 15 horas, tras lo cual se añadió Na₂CO₃ 2M. Se extrajo la mezcla con DCM y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto en gel de sílice (columna Biotage 12S) lavando en primer lugar con aproximadamente 120 ml de 5:1 de

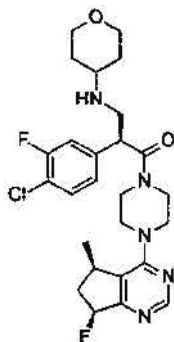
DCM:EA, a continuación un gradiente de 1:1 de DCM:EA para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (0,018 g, rendimiento del 68%) como una espuma de color blanco. MS (APCI)+ m/z 578 [M+H]⁺.

[0410] Etapa 7: A una disolución de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato (0,018 g, 0,0311 mmol) en 0,8 ml de dioxano se añadió HCl/dioxano 4M (0,545 ml, 2,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual se concentró a sequedad. Los sólidos resultantes se disolvieron en MeOH mínimo y se trituro el producto mediante la adición de éter. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración a través de un papel de filtro de nilón de 0,2 µm con presión de nitrógeno, se enjuagaron con éter y se secaron a vacío para dar el diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (0,011 g, rendimiento del 64,1%) como un polvo de color blanco. MS (APCI+) m/z 478 [M+H]⁺. ¹H RMN (D₂O) δ 8,28 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,58-3,28 (m, 8H), 3,19 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,18 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 6H), 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

15

Ejemplo 38

[0411]



(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

[0412] Etapa 1: El pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) se enfrió hasta -78°C mediante un baño de isopropanol-hielo seco. Esta mezcla se sometió a ozonolisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En ese momento, cesó la generación de ozono y la reacción se retiró del baño de hielo. Se burbujeó oxígeno a través de la reacción hasta que esta se volvió de color amarillo. La reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió polvo de Zn (65 g, 993 mmol) en porciones durante 30 minutos. A continuación, se dejó la reacción agitando durante 2 horas, en cuyo momento, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita para retirar el polvo de zinc. El ácido acético se neutralizó hasta un pH de 7 con NaOH acuoso y NaHCO₂ y se extrajo con éter (3 X 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo en forma de un líquido de color marrón (107 g, 95%).

[0413] Etapa 2: Acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) se agregó a una disolución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas, tras lo cual se completó tal como se determinó mediante TLC y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con B₂O, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró y se concentró para dar el 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97%) en forma de un aceite de color naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

[0414] Etapa 3: Una disolución que contenía 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato de amonio (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) se calentó hasta una temperatura interna de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un matraz de extracción de 2 l con una sola boca. El exceso de formamida se eliminó mediante destilación a alto vacío. Tras finalizar la eliminación de formamida, el aceite restante en el recipiente se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Las partes acuosas combinadas se extrajeron con DCM (1 X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite oscuro resultante se disolvió en la cantidad mínima de DCM y esta disolución se agregó mediante un embudo de decantación a una disolución agitada de éter (ca. 5 volúmenes de éter vs disolución de DCM). Esto originó la precipitación de algo de

precipitado color marrón. Este precipitado marrón se retiró por filtración a vacío mediante un embudo de medio sinterizado, que se lavó con éter y se desechó. El filtrado se concentró. La trituration en éter se repitió dos veces más y a continuación se secó en una línea de alto vacío para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, rendimiento del 65,00%) en forma de un sólido pastoso de color marrón amarillento. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.

[0415] Etapa 4: Se agregó lentamente POCl_3 bruto (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 l). Tras completar la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y a continuación se calentó a reflujo con agitación durante 70 minutos, tras lo cual se determinó mediante HPLC que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el POCl_3 en exceso se eliminó rápidamente en 4 partes. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se introdujo en un matraz que contenía hielo y una disolución saturada de NaHCO_3 enfriada en un baño de hielo. Tras finalizar la adición de cada parte de la mezcla de reacción, la mezcla apagada se agitó durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa del POCl_3 antes de su transferencia a un embudo de decantación. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (1 kg de gel de sílice lixiviado en hex:acetato de etilo 9:1 sobre un embudo de 3 l con placa de vidrio sinterizado, la sílice había sedimentado en vacío, cubierta con arena). El producto bruto se cargó con una mezcla DCM/hexano y el compuesto se eluyó usando un matraz de 1 l provisto de brazos laterales con vacío. Los subproductos con una elevada R_f se eluyeron en primer lugar y a continuación la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento del 61,09%) en forma de un aceite de color marrón. Se agregaron 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 bajo nitrógeno y se agitó durante toda la noche (17 horas). La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H_2O , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El aceite marrón resultante se purificó sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con hexanos:acetato de etilo 2:1 hasta que el producto se eluyó limpiamente y a continuación con un gradiente de 1:1 a 1:5 de DCM:acetato de etilo para dar 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (42,0 g, rendimiento del 74,1%) en forma de un polvo de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0416] Etapa 5: El MCPBA sólido con un máx. del 77% (23,9 g, 107 mmol) se agregó en porciones a una disolución a 0°C de (5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en CHCl_3 (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 90 minutos. El HPLC aparecía similar tras 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C . Se agregaron a la mezcla de reacción NaHCO_3 (13,2 g, 157 mmol) y m-CPBA (0,5 equivalentes) y ésta se agitó durante toda la noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (29,8 g, 188 mmol) en H_2O (50 ml) se agregó gota a gota mediante un embudo de adición. Una disolución de Na_2CO_3 (24,6 g, 232 mmol) en H_2O (70 ml) se agregó gota a gota mediante un embudo de adición (la mezcla se volvió homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y la mezcla se extrajo con CHCl_3 (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0417] Etapa 6: Se agregó Ac_2O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido procedente de la Etapa 5 (21,0 g, 62,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de anhídrido acético se eliminó mediante evaporación rotatoria. El aceite resultante se disolvió en DCM, que se a continuación se vertió lentamente sobre Na_2CO_3 saturado en hielo. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, rendimiento del 100%) en forma de una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0418] Etapa 7: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6,577 g, 156,7 mmol) se agregó a una disolución a 0°C de (7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en THF: H_2O 2:1 (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El LC/MS aparecía similar tras 3 y 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y la mayor parte del THF se eliminó mediante evaporación rotatoria. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en un Biotage 65M: DCM:acetato de etilo 4:1 y a continuación un gradiente de 1:1 a 1:4 DCM:acetato de etilo. Durante la elución del producto, se introdujo el acetato de etilo en la columna y a continuación DCM:MeOH 30:1 eluyó el resto del producto (8,83 g), las fracciones mixtas se volvieron a someter a cromatografía instantánea en una columna Biotage 40M usando las mismas condiciones para proporcionar 2,99 g adicionales que produjeron un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (11,82 g, rendimiento del 56,38%) en forma de una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0419] Etapa 8: Una disolución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) se agregó gota a gota mediante un embudo de adición a una disolución a -78°C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (310 ml). La mezcla

de reacción se agitó durante 35 minutos. Una disolución de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (50 ml) se agregó gota a gota lentamente mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a -78°C, tras lo cual se agregó NEt_3 (18,0 ml, 129 mmol) bruto. A continuación, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se agregó a continuación H_2O . La mezcla se extrajo con DMC (3 x 200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice (columna Biotage 65M); la columna se lavó con ca. 800 ml de DCM:EtOAc 4:1 y a continuación un gradiente hasta DCM:acetato de etilo 1:1 hasta elución del producto y a continuación DCM:EtOAc 1:4 al producto eluido para dar 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7,5 g, rendimiento del 82,3%) en forma de una espuma de color marrón. La espuma se concentró (3 X) en DCM/hexanos, que produjo una espuma de color marrón muy claro. HPLC >95% área. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

[0420] Etapa 9: Se agregaron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol) (desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes del uso) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol) (desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes del uso) a una disolución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes del uso). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y a continuación se agregó un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó bajo presión positiva de nitrógeno durante toda la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó con alto vacío. El análisis mediante RMN ¹H del producto bruto daba una diastereoselectividad del 85%. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en una columna Biotage 65M (cargado con 500 ml de DCM:acetato de etilo 1:1 y a continuación DCM:acetato de etilo 1:4 hasta elución del producto (2ª mancha) y a continuación un gradiente hasta acetato de etilo puro y a continuación DCM:MeOH 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. El residuo se concentró de nuevo en DCM/hexanos 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 (mayoritario) 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, rendimiento del 95,3%) en forma de una espuma de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. El análisis mediante RMN ¹H (CDCl_3) del producto bruto daba una diastereoselectividad del 88% gracias con integración del carbinol metino.

[0421] Etapa 10: El cloruro de 4-nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) se agregó 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 durante toda la noche, después de lo cual se agregó NaHCO_3 saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se extrajo con DMC. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en una columna Biotage 65M (cargado con hexanos:acetato de etilo 3:1, a continuación con hexanos:acetato de etilo 2:1 que eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y unas pocas fracciones mezcladas. A continuación, se eluyó el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo mediante hexanos:acetato de etilo 1:2. Las fracciones con producto se concentraron mediante evaporación rotativa para dar 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, rendimiento del 84,5%) en forma de una espuma de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. La RMN ¹H (CDCl_3) mostró un solo diastereómero. Las fracciones con el resto de diastereómeros se concentraron mediante evaporación rotativa para dar 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, rendimiento del 3,52%) en forma de una espuma de color marrón. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

[0422] Etapa 11: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,499 g, 11,9 mmol) se agregó 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-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) en THF: H_2O (40 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El THF se eliminó mediante evaporación rotatoria y se agregó NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado (1 X), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 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, rendimiento del 100,0%) en forma de una espuma de color amarillo. 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 mediante un procedimiento análogo.

[0423] Etapa 12: El 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1.190 g, 3,558 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (55 ml) y se enfrió hasta -20°C. La disolución se trató con DAST (1,410 ml, 10,68 mmol) y se agitó a -20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente con hielo y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH_4Cl y se separó. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite oscuro. Este aceite se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (columna Biotage 40S, cargada con cloruro de metileno) y a continuación se eluyó con MeOH/DCM al 2,5% y seguidamente con MeOH/DCM al 3,5%. Las fracciones mezcladas se concentraron y el material se volvió a someter a cromatografía sobre SiO_2 (columna Biotage 40S, cargada con DCM) y se eluyó con Hexano/EtOAc 2. El producto se recogió en forma de un aceite oscuro para dar 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,725 g, 61%). LC/MS (APCI+) m/z 337,0 [M+H]⁺; Rf 3,13 min.

[0424] Etapla 13: El 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,725 g, 2,155 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Una disolución de HCl en dioxano (13,47 ml, 53,88 mmol; 4 M) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 5 temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Tras aproximadamente 8 horas se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a suspender en MeOH y se volvió a concentrar (3 X). El residuo se disolvió en MeOH (aproximadamente 2 a 3 ml) y se agregó gota a gota a un matraz con agitación rápida que contenía éter (80 ml). El sólido blanco se filtró bajo una capa de nitrógeno gaseoso y se secó bajo nitrógeno gaseoso para dar el diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (555 mg, 83%). LC/MS (APCI+) m/z 237,2 [M+H]⁺; Rf: 1,70 min.

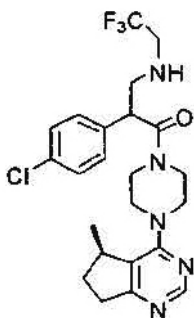
[0425] Etapla 14: HBTU (0,153 g, 0,404 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,125 g, 0,404 mmol), ácido (S)-3-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (0,128 g, 0,404 mmol) y DIEA (0,225 ml, 1,29 mmol) en 15 DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después de lo cual se agregó Na₂CO₃ 2 M. La mezcla se extrajo con DCM y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice (columna Biotage 40S, 200 ml de DCM:EA 5:1 para eluir el DIEA y a continuación en gradiente hasta DCM:producto EA eluido 1:4) para dar el (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] 20 pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,210 g, 0,392 mmol, rendimiento del 96,9 %) en forma de un residuo cerúleo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 536 [M+H]⁺.

[0426] Etapla 15: Se añadió HCl/dioxano 4 M (2,46 ml, 9,85 mmol) a una disolución de (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,263 g, 0,492 mmol) en dioxano (3 ml) y DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 25 durante 13 horas y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en la mínima cantidad de MeOH y la disolución se agregó gota a gota a éter con agitación vigorosa (40 ml), lo que originó la precipitación de un fino precipitado. Los sólidos se aislaron mediante filtración en un embudo de placa sinterizada con presión de nitrógeno, se lavó con éter, se secó bajo presión de nitrógeno y se secó a vacío para dar el diclorhidrato de (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- 30 ona (0,224 g, 0,442 mmol, rendimiento del 89,7 %) en forma de un polvo de color amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 434 [M+H]⁺.

[0427] Etapla 16: NaBH(OAc)₃ (0,03764 g, 0,1776 mmol) se agregó a una disolución ligeramente turbia de diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R, 7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d] 35 pirimidin-4-il) piperazin-1-il) propan-1-ona (0,060 g, 0,1184 mmol), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,1093 ml, 1,184 mmol) y DIEA (0,06186 ml, 0,3551 mmol) en DCE (1 ml) y DMF (0,4 ml). Tras 1 hora, se agregaron otros 3 equivalentes de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona y 2 equivalentes de NaBH(OAc)₃. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se agregó otro equivalente de NaBH(OAc)₃BH y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea (columna Biotage 40 12M, compuesto cargado con DCM:MeOH 20:1 y lavado con 150 ml para eluir el DIEA; y a continuación DCM:MeOH 9:1 eluyó el resto del producto). Se concentraron las fracciones que contenían producto y el residuo se disolvió en DCM:éter 1:1 (1,5 ml). Se agregó un exceso de HCl:éter, lo que originó la precipitación. La mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación se concentró y secó en una línea de alto vacío. Los sólidos se suspendieron en éter y se aislaron mediante filtración en un embudo con disco de nilón de 20 mm con presión de nitrógeno, se lavaron con 45 éter, se secaron bajo presión de nitrógeno y se secaron a vacío para dar el diclorhidrato de (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-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona (0,035 g, 0,05923 mmol, rendimiento del 50,03 %) en forma de un polvo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 518.

Ejemplo 39

[0428]



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

- 5 [0429] **Etapa 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 H₂SO₄ concentrado (cat.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante toda la noche hasta finalización y se concentró a vacío hasta aproximadamente 40 ml. El concentrado se repartió entre éter y una disolución semisaturada de NaHCO₃. La parte acuosa se volvió a extraer una vez con éter y las fracciones orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua y a continuación con salmuera, se secó con MgSO₄ y se
10 concentró a vacío. El material se colocó bajo alto vacío durante una hora para dar el 2-(4-clorofenil)acetato de metilo puro en forma de un aceite de color amarillo claro (19,8 g, 92%). RMN ¹H (CDCl₃, 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 (s, 2H).

- [0430] **Etapa 2:** n-BuLi (1,60 M en hexanos, 35,6 ml, 56,9 mmol) se añadió a una disolución a 0°C de diisopropilamina (8,35 ml, 59,6 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a
15 continuación se enfrió a -78°C. Una disolución de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (10,0 g, 54,2 mmol) en THF (10 ml) se agregó a la disolución de LDA a -78°C mediante una jeringa y a continuación se agitó durante 45 minutos. Se agregó bromoacetato de terc-butilo puro (9,60 ml, 65,0 mmol) mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C. Se retiró el baño y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 5 horas más, la mezcla se detuvo rápidamente con disolución saturada de NH₄Cl y el(los) disolvente(s) se eliminaron a
20 vacío. La mezcla oleosa se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se combinaron. La parte orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó en gel de sílice (hexanos:EtOAc 95:5) para dar el 1-metil 2-(4-clorofenil)succinato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo (14,3 g, 88%). RMN ¹H (CDCl₃, 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 (dd, 3H).

- 25 [0431] **Etapa 3:** Una disolución de 1-metil 2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo (14,3 g, 47,7 mmol) en DCM (75 ml) se trató con TFA puro (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cinco horas hasta completarse, tras lo cual, la mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío durante toda la noche para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en tolueno (160 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató, sucesivamente, con digenilfosforilazida (11,2 ml, 52,1 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 94,7 mmol). La mezcla de reacción (homogénea) se
30 dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas hasta completarse. La disolución se detuvo rápidamente con una disolución de ácido cítrico al 1% y se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtraron y se concentró a vacío para dar un aceite de color marrón claro. La azida bruta se disolvió en terc-butanol (160 ml), se trató con SnCl₄ puro (disolución 1,0M, 2,37 ml, 2,37 mmol) y se calentó cuidadosamente a 901°C con evolución de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante
35 2,5 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La disolución se detuvo rápidamente con una disolución saturada de NaHCO₃ y a continuación se concentró. La mezcla oleosa se extrajo con EtOAc (3 X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para dar el 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro (11,7 g, 79%). RMN ¹H (CDCl₃, 400
40 MHz) δ 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,86 (br s, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H).

- [0432] **Etapa 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, tras lo cual, la mezcla de reacción se diluyó con
45 éter para dar un precipitado. La suspensión se filtró bajo nitrógeno para dar un sólido de color blanco, que se lavó con éter. El sólido se secó a vacío para dar el clorhidrato de 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (321 mg, 89%). LC/MS (APCI+) m/z 214,0 [M+H]⁺.

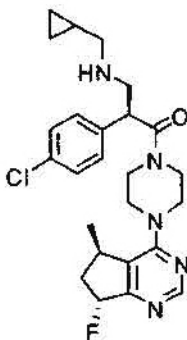
[0433] **Etapa 5:** Una disolución de clorhidrato de 3-amino-2-(4-clorofenil)acetato de metilo (215 mg, 0,86 mmol) en THF:DMF 1:1 (3,0 ml) se trató con DIEA (389 μ l, 2,23 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió triflato de trifluoroetilo (299 mg, 1,29 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 20 horas hasta completarse. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una disolución diluida de NaHCO_3 . La parte acuosa se extrajo dos veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 X). La parte orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con hexanos: acetato de etilo 4:1, $R_f = 0,18$) para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo bruto (235 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro. LC/MS (APCI+) m/z 296,0 $[M+H]^+$.

[0434] **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 agitando durante 18 horas hasta completarse y la mezcla se extrajo diluyó con éter. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se colocó bajo alto vacío durante dos horas para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (299 mg, 118%, exceso de sales) en forma de un sólido blanco. LC/MS (APCI+) m/z 282,0 $[M+H]^+$.

[0435] **Etapa 7:** El diclorhidrato de (R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30 mg, 103 μ mol) y el ácido (33,0 mg, 102 μ mol) se disolvieron/concentraron en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se trató con DIEA (38 μ l, 216 μ mol) y HBTU (43 mg, 113 μ mol), respectivamente. La mezcla se dejó agitar durante toda la noche hasta que se determinó mediante análisis por LCMS del producto bruto que la reacción se había completado. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X) y las fracciones orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua (3 X) y a continuación con salmuera, se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con MeOH al 4% en acetato de etilo, $R_f = 0,17$) para dar la amida pura como un aceite incoloro (28 mg, 56%). El residuo se disolvió en la mínima cantidad de éter y se trató con un exceso de HCl en éter. La suspensión resultante de sal se concentró a vacío y a continuación se secó a presión reducida durante toda la noche para dar diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propan-1-ona (28 mg, 56%) en forma de un polvo de color blanco. LC/MS (APCI+) m/z 482,3 $[M+H]^+$; R_f : 3,19 min.

Ejemplo 40

[0436]



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

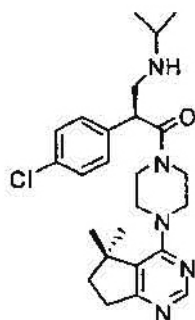
[0437] **Etapa 1:** El 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,843 g, 2,521 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml) y se enfrió hasta -20°C . La disolución se trató con DAST (0,9992 ml, 7,562 mmol) y se agitó a -20°C durante 100 minutos. Tras 3 horas, la reacción se detuvo rápidamente con hielo y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se separó. La fase acuosa (pH de aproximadamente 1) se extrajo con cloruro de metileno (2 X) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X), se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite oscuro (0,91 g). El material se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (columna Biotage 40S, cargada con eluyente) y se eluyó con Hexano/EtOAc 2:1. El 4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo deseado (0,6138 g, 72%) se recuperó con limpieza. El 4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6138 g, 1,825 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se enfrió hasta 0°C . Una disolución de HCl en dioxano (11,40 ml, 45,61 mmol; 4 M) se agregó gota a gota y a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a suspender en MeOH y se volvió a concentrar (3 X). El residuo se disolvió en MeOH (3,7 ml) y se agregó gota a gota a un matraz con agitación rápida que contenía éter (100 ml). El sólido blanco se filtró bajo una capa de nitrógeno gaseoso, se lavó con éter y se secó bajo una capa de nitrógeno.

gaseoso para dar el diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (539 mg, 96%). LC/MS (AP-Cl⁺) m/z 237,2.

- [0438] Etapa 2:** El diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidina (0,535 g, 1,730 mmol) y el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil) propanoico (0,6122 g, 1,730 mmol) se combinaron en cloruro de metileno (15 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,9041 ml, 5,191 mmol). HBTU (0,6579 g, 1,730 mmol) se agregó a continuación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El aspecto del ESI MS esta excelente para el producto deseado. La reacción se detuvo rápidamente 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 con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El material se llevó a un portamuestras comercial Samplet de 40 mm y se secó al aire. Este se colocó en la parte superior de una columna (columna Biotage 40 S) y se eluyó con hexano/EtOAc 3:2. La mancha de mayor tamaño se recogió para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-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 de color blanco (955 mg, 96%). LC/MS (APCI⁺) m/z 571,9 [M+H]⁺
- [0439] Etapa 3:** El (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (0,955 g, 1,669 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml). La disolución se trató con HCl en dioxano (10,43 ml, 41,73 mmol; 4 M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El HPLC mostró que no quedaba SM, de forma que la mezcla de reacción se concentró a vacío, se volvió a disolver en MeOH y se volvió a concentrar (3 X). El residuo se volvió a disolver en MeOH (aproximadamente 4,5 ml + 2 ml de lavado) y se agregó gota a gota a un matraz con agitación rápida que contenía éter (aproximadamente 190 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró y secó bajo una capa de nitrógeno para dar el diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) propan-1-ona (797 mg, 88%) en forma de un sólido. LC/MS (AP-Cl⁺, FIA) m/z 472,2 / 474,2 [M+H]⁺

25 Ejemplo 41

[0440]



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

- [0441] Etapa 1:** Una mezcla de ácido 4-metilvalérico (7,688 g) y carbonildiimidazol (11,805 g) en THF (265 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió sal magnésica del monoetil éster del ácido malónico (19,493 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El contenido se concentró. El residuo se trató con EtOAc-éter 2:1 (200 ml) y HCl 0,5 N (200 ml). La fase orgánica se separó y lavó con HCl 0,5 N (2 X 200 ml), NaHCO₃ saturado y se secó (Na₂SO₄). Tras la filtración, los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo, 6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (15,02 g) se disolvió en THF (200 ml) con p-acetamidobencenosulfonilazida (15,90 g) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió DBU (9,90 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El contenido se concentró a vacío (baño < 35°C). Se añadieron al residuo (300 ml) de EtOAc-DCM 1:1 y gel de sílice (25 g). Tras el mezclado, el sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con EtOAc-DCM 1:1. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar 2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (8,30 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- [0442] Etapa 2:** Se añadió acetato de rodio (170 mg) a una disolución de 2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (0,5 g) en DCM (80 ml). Se añadió en porciones una disolución de 2-diazo-6-metil-3-oxoheptanoato de etilo (7,652 g) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (100 ml). Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las disoluciones combinadas de DCM se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar 2,2-dimetil-5-ciclopentano carboxilato de etilo (7,54 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,25-4,09 (m, 2H),

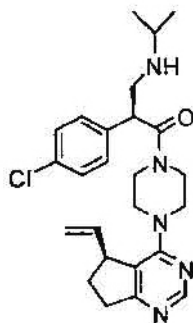
2,52-2,37 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 9H).

[0443] Etapa 3: Una mezcla de 2,2-dimetil-5-oxociclopentanecarboxilato de etilo (3,426 g) y acetato de amonio (14,33 g) en EtOH (100 ml) se calentó a 85°C (baño) durante 1 hora. El contenido se concentró. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la fase orgánica. La disolución acuosa se extrajo con DCM. Las disoluciones combinadas de DCM se lavaron con agua y se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, se consiguió el 2-amino-5,5-dimetilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (2,933 g) sólido. El 2-amino-5,5-dimetilciclopent-1-eno-carboxilato de etilo se mezcló con formiato de amonio (5,054 g) y formamida (7 ml) y se calentó a 150°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM-IPA 5:1. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar la 5,5-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona en forma de un aceite viscoso (1,185 g). La 5,5-dimetil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona (1,063 g) se disolvió en acetonitrilo (20 ml) con POCl₃ (1,78 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota KOH al 50% (15,3 ml). Se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,615 g). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas. El contenido se concentró. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con DMC (2 x 200 ml) y se secó (Na₂SO₄). El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar 4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,021 g). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,57 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 6H). MS: 333,2 (M+1).

[0444] Etapa 4: Una disolución de 4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (56 mg) en DCM (1 ml) se trató con TFA (0,25 ml) a 0°C durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró. DCM (2 ml), DIPEA (0,139 ml) y HBTU (76 mg) se añadieron al residuo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras diluir con DCM, se añadió agua. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 X). Las disoluciones combinadas de DCM se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ y se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con TFA (0,25 ml) a 0°C durante 10 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró y se purificó mediante HPLC para dar la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de la sal de TFA (82 mg, 71%). MS: 456,3 (M+1).

Ejemplo 42

[0445]



30

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

[0446] Etapa 1: La preparación del 2-oxo-5-vinilciclopentanecarboxilato de etilo se ha descrito en Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986, 51, 3376-3378.

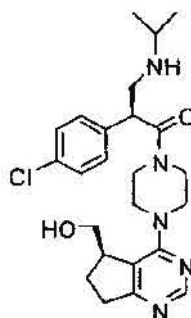
[0447] Etapa 2: El 2-oxo-5-vinilciclopentanecarboxilato de etilo (0,48 g, 2,79 mmol) se mezcló con acetato de amonio (2,15 g, 27,9 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas. El contenido se concentró. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las disoluciones combinadas de DCM se secaron (Na₂SO₄). El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar 2-amino-5-vinilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (0,19 g, 41% en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 5,59-5,58 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,66,-2,56 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61 (br s, 2H). MS: 168,0 (M+1).

[0448] Etapa 3: El 2-amino-5-vinilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (2,132 g, 12,75 mmol) se mezcló con formiato de amonio (4,02 g, 63,75 mmol) y formamida (5,56 ml, 127,5 mmol) y se calentó a 140°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con IPA-DCM-al 20% (100 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración (Celite). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con IPA-DCM al 20% (3 x 50 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, se añadió

- tolueno (10 ml) al producto bruto (1,543 g), se mezcló y se evaporó. La 5-vinil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4(5H)-ona resultante se mezcló con acetonitrilo (20 ml) y POCl₃ (2,62 ml, 28,54 mmol) y se calentó a 80°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió KOH al 50% (11,25 ml, 142,7 mmol) se agregó gota a gota. Se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,31 g, 28,53 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 24 horas.
- 5 El contenido se concentró. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con DMC (2 x 200 ml) y se secó (Na₂SO₄). El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea para dar 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (855 mg, 20% en 2 etapas). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 5,95-5,86 (m, 1H), 5,12-5,09 (., 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 4H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,47 (d, 1,47 (s, 9H). MS: 331,3 (M+1).
- 10 **[0449] Etapa 4:** Una disolución de 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg, 0,354 mmol) en DCM (2 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró. DCM (2 ml), DIPEA (0,293 ml, 1,77 mmol), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (145 mg, 0,425 mmol) y HBTU (161 mg, 0,425 mmol) se añadieron al residuo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
- 15 durante toda la noche. Tras diluir con DCM, se añadió agua. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 X). Las disoluciones combinadas de DCM se lavaron con agua y se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, la purificación mediante cromatografía súbita proporcionó un aceite viscoso (139 mg). El material se disolvió en DCM (1 ml) y se trató con TFA (0,25 ml) a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró y se purificó mediante HPLC y cromatografía quiral para dar la
- 20 (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((S)-5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona en forma de la sal de TFA (14 mg, 6%). MS: 454,2 (M+1).

Ejemplo 43

[0450]



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

- [0451] Etapa 1:** Una disolución de 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (566 mg, 1,73 mmol) en DCM (20 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se burbujeó una corriente de ozono durante 15 minutos. Se burbujeó oxígeno, seguido por nitrógeno a -78°C. Se añadió sulfuro de metilo (2 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. El contenido se concentró. El residuo se repartió entre DCM y una disolución semisaturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El producto bruto se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaBH₄ (150 mg) en porciones. La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo rápidamente con HOAc al 10% (5 ml). La mezcla se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. Se separó la
- 30 capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía instantánea proporcionó el 4-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 13%, aprox. un 70% de pureza). MS: 335,2 (M+1).

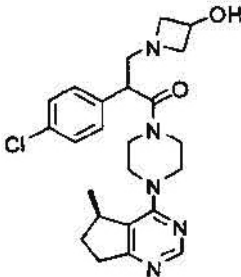
- [0452] Etapa 2:** Una disolución de 4-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (71 mg) en DCM (1,5 ml) se trató con TFA (0,5 ml) a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. El contenido se concentró. DCM (2 ml), DIPEA (0,210 ml, 1,27 mmol), ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (80 mg, 0,234 mmol) y HBTU (89 mg, 0,234 mmol) se añadieron al residuo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras diluir con DCM, se añadió agua. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con
- 40 DCM (2 X). Las disoluciones combinadas de DCM se secaron (Na₂SO₄). Tras filtrar y concentrar, la purificación mediante cromatografía súbita proporcionó un aceite viscoso (86 mg). El material se disolvió en DCM (1,5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml) a 0°C durante 15 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró y se purificó mediante HPLC y cromatografía quiral para dar la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-

5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-4H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona en forma de la sal de TFA (4 mg, 3%). MS: 458,2 (M+1).

[0453] Los ejemplos 44-168 mostrados en la Tabla 1 también se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en lo que antecede:

5

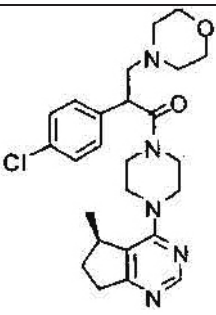
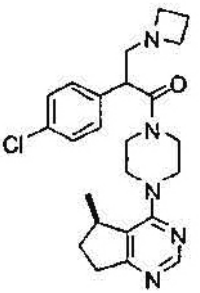
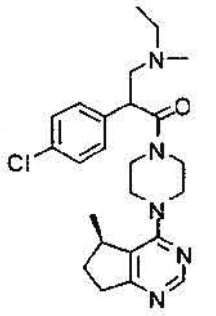
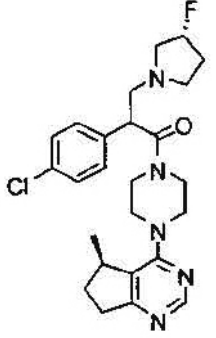
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
44		2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2-metilaziridin-1-il)propan-1-ona	440,2
45		2-(4-clorofenil)-3-(3- hidroxi-azetidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	456,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
46		3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	m/z 476 [M+H] ⁺
47		4-(3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-il)benzonitrilo	m/z 433 [M+H] ⁺
48		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	476,3
49		2-(4-clorofenil)-3-(4,4-difluoropiperidín-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	504,2
50		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	490,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
51		2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	470,2
52		3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	440,2
53		2-(4-clorofenil)-3-(dimetilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	428,2
54		2-(4-clorofenil)-3-(etil(metil)amino)-1-(4-((R)-S-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	442,2
55		2-(4-clorofenil)-3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
56		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	[M+H] ⁺ 436
57		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	504,2 / 506,1
58		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	460,3
59		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	460,2
60		(R)-2-amino-3-(4-yodofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	492,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
61		4-((R)-2-amino-3-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	391,2
62		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	434,2
63		(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	434,2
64		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)propan-1-ona	414,2
65		(R)-2-amino-3-(4-yodofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2
66		4-((R)-2-amino-3-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	405,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
67		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	448,2
68		(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	448,2
69		(R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)propan-1-ona	428,2
70		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	414,2
71		(R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	434,2
72		(R)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	448,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
73		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418,2
74		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	411,2
75		(R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	402,2
76		(R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	416,2
77		(R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	444,1
78		(R)-2-amino-3-(4-bromofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	458,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
79		(R)-2-amino-3-(2-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	384,2
80		(R)-2-amino-3-(2-fluorofenil)-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	398,2
81		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-nitrofenil)propan-1-ona	425,2
82		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-p-tolilpropan-1-ona	380,3
83		(R)-2-amino-3-(4-tert-butilfenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	422,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
84		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	434,2
85		(R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	384,2
86		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((S)-5-etil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	456,3
87		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	543,2/545,2
88		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-1-ona	501,3/503,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
89		(S)-2-(4-clorofenil)- 3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7- fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	472,2/474,2
90		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4- clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	543,2 / 545,2
91		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro- 5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4- ilamino)propan-1-ona	501,3/503,2
92		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-3- etil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) propan-1-ona	428,2

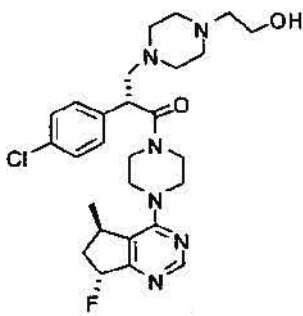
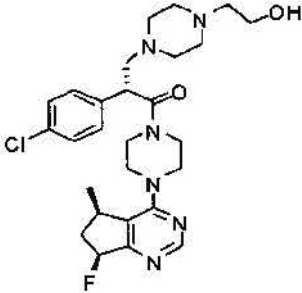
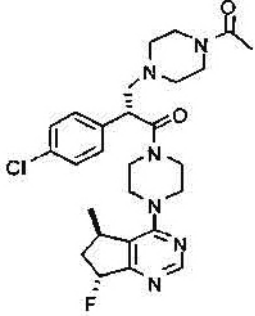
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
93		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((R)-5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	454,3
94		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((S)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	458,2
95		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	502,2
96		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	502,2
97		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	500,2 / 502,2

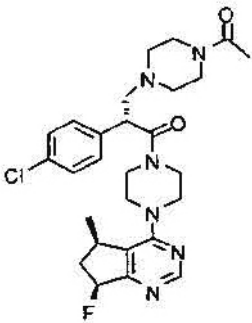
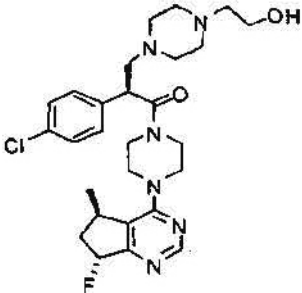
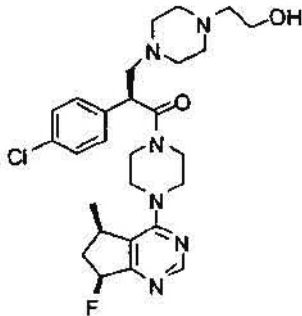
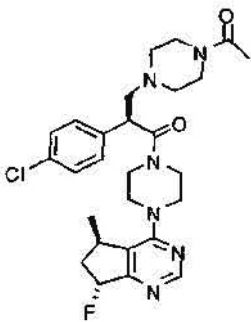
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
98		(R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	460,0
99		(S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418,2 / 420,1
100		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	488,1
101		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	500,2 / 502,1
102		(S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	418,2 / 420,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
103		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-ilamino)propan-1-ona	488,2 / 490,2
104		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
105		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
106		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
107		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,2
108		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-methil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
109		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)propan-1-ona	531,3
110		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
111		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	529,3
112		(R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metilpentan-1-ona	460,1 / 462,1
113		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	502,3
114		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	502,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
115		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	529,3
116		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,2
117		2-(4-clorofenil)-3-(4-ethitpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	515,3
118		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5F,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
119		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7- dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-il)propan-1-ona	515,3
120		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-methi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	488,3
121		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	452,2
122		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	452,2
123		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2 / 464,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
124		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	462,2 / 464,1
125		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	536,2
126		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	536,2
127		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	494,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
128		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-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
129		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-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 / 548,1
130		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	494,1
131		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
132		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)- 1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro- 5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) propan-1-ona	[M+H] ⁺ 436
133		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4- diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5- metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	506,2
134		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)- 7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)- 3-(isopropilamino)propan-1- ona	[M+H] ⁺ 478
135		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)- 7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro- 2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	516,2 / 518,1
136		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)- 3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7- fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	[M+H] ⁺ 490

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
137		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
138		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
139		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
140		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona	536,2
141		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
142		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3
143		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propan-1-ona	563,3
144		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	536,2 / 534,2
145		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	524,1 / 522,2

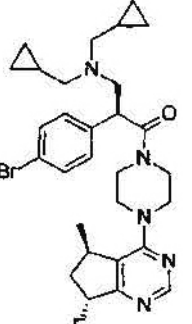
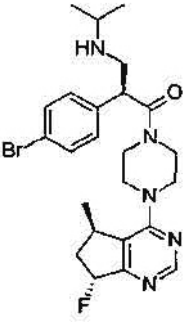
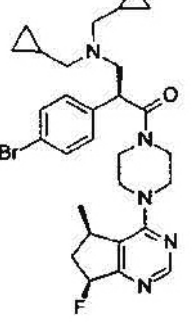
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
146		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	566,2 / 564,2
147		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	536,2 / 534,2
148		(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	524,3 / 522,3
149		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	566,2 / 564,2

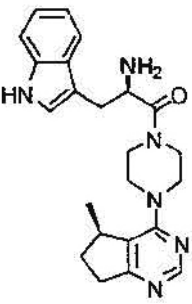
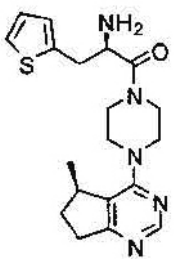
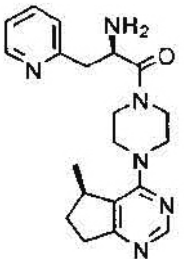
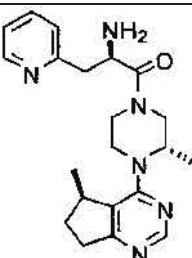
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
150		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	[M+H] ⁺ 520
151		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	[M+H] ⁺ 478
152		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	[M+H] ⁺ 490
153		N-((S)-2-(4-bromofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)formamida	490,2 / 492,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
154		N-((S)-2-(4-bromofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)formamida	490,2 / 492,2
155		(S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	570,3 / 572,2
156		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2 / 506,1
157		(S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	570,2 / 572,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
158		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona	504,2 / 506,1
159		(R)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	405,2
160		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(thiopen-2-il)propan-1-ona	372,2
161		(R)-2-amino-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona	367,3
162		(R)-2-amino-1-((S)-3-metil-4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona	381,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
163		(R)-2-amino-3-(5-bromothiophen-2-yl)- 1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	450,1
164		(S)-2-(5-bromothiophen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7- fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro- 2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	553,4
165		(S)-2-(5-bromothiophen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7- fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)- 3-(isopropilamino)propan-1- ona	510,1
166		(S)-2-(5-bromothiophen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7- fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)- 3-(isopropilamino)propan-1- ona	510,1

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS
167		(S)-2-(5-bromothiophen-2-yl)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)propan-1-ona	554,2
168		(S)-2-(5-bromothiophen-2-yl)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	516,2 / 518,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



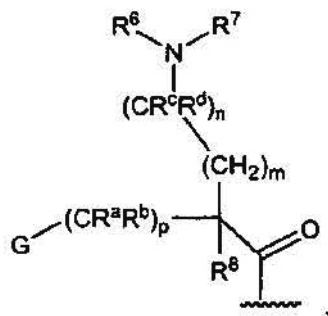
y sus enantiómeros y sales, en los que:

5 R^1 y R^{1a} se seleccionan de manera independiente entre H, Me, Et, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

R^2 y R^{2a} se seleccionan de manera independiente entre H o F;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3 ;

A es



10 en la que

G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^9 o un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido por un halógeno;

R^6 y R^7 son de manera independiente H, (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$)-(CH₂), (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$)-(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
15 OMe, CF_3 o Me, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, hidroxi-(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$), fluoro-(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$), $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})$ fenilo, heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, ciclopropilmetilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o $\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, oxo, O(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), CN, F, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, oxetanilo, piperidinilo y pirrolidinilo,

20 o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ y alquilo($\text{C}_1\text{-C}_3$);

R^a y R^b son H,

o R^a es H y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que
25 tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

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

R^c y R^d junto con el átomo al cual se unen forman un anillo ciclopropilo;

o R^8 es H, Me, u OH,

o R^8 y R^6 , junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos en el anillo;

5 cada uno de R^9 es de manera independiente halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_6 -), CF_3 , OCF_3 , S(alquilo C_6C_1), CN, OCH_2 -fenilo, CH_2O -fenilo, NH_2 , NO_2 NH-(alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH, SO_2 (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) y $C(O)N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y m, n y p son de manera independiente 0 o 1.

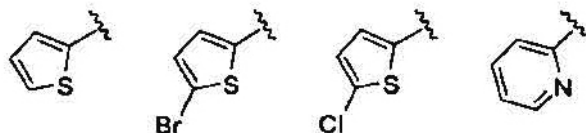
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R^2 y R^{2a} son H o R^2 y R^{2a} son F.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que R^2 es H y R^{2a} es F.

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que R^5 es H o metilo.

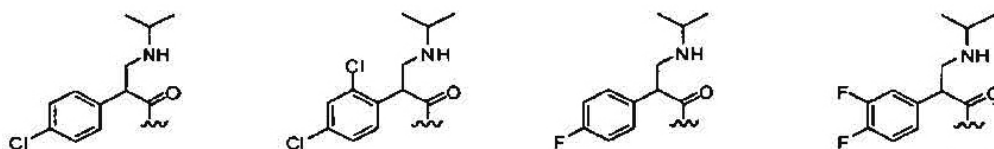
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 y R^{1a} se seleccionan de manera independiente entre H, metilo, etilo, $CH=CH_2$ y CH_2OH .

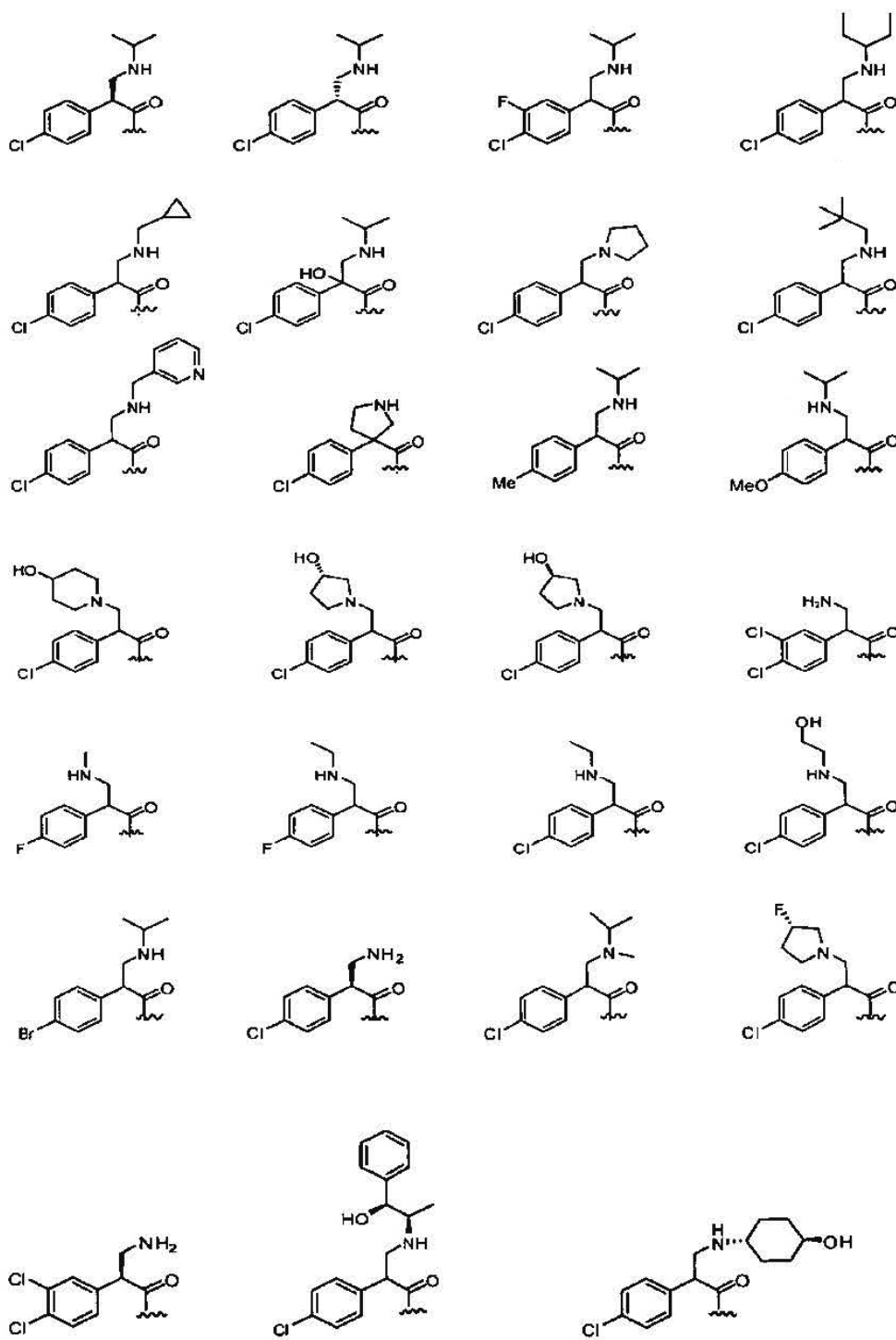
15 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, o 4-terc-butilfenilo, o en I que G se selecciona entre las estructuras:

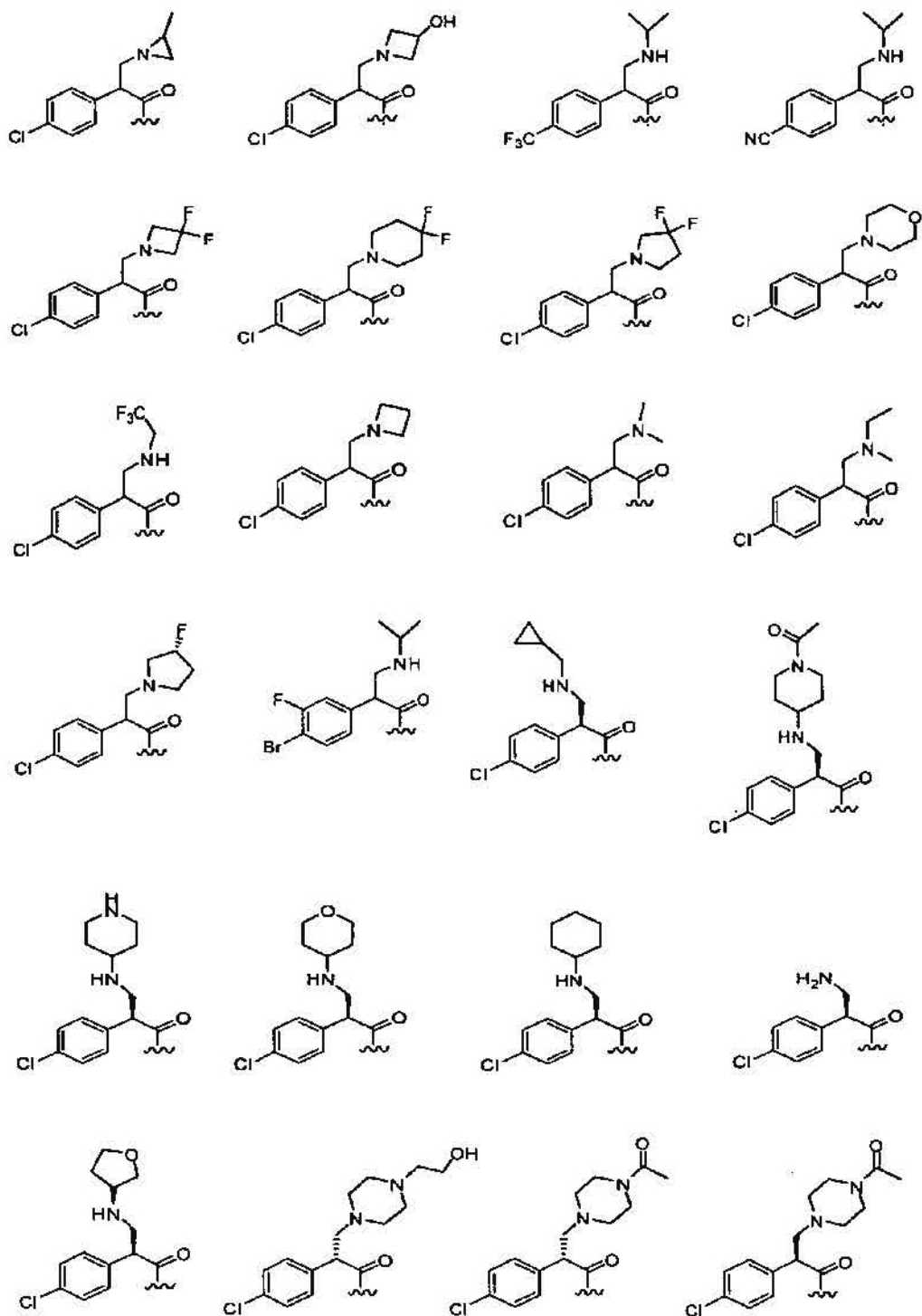


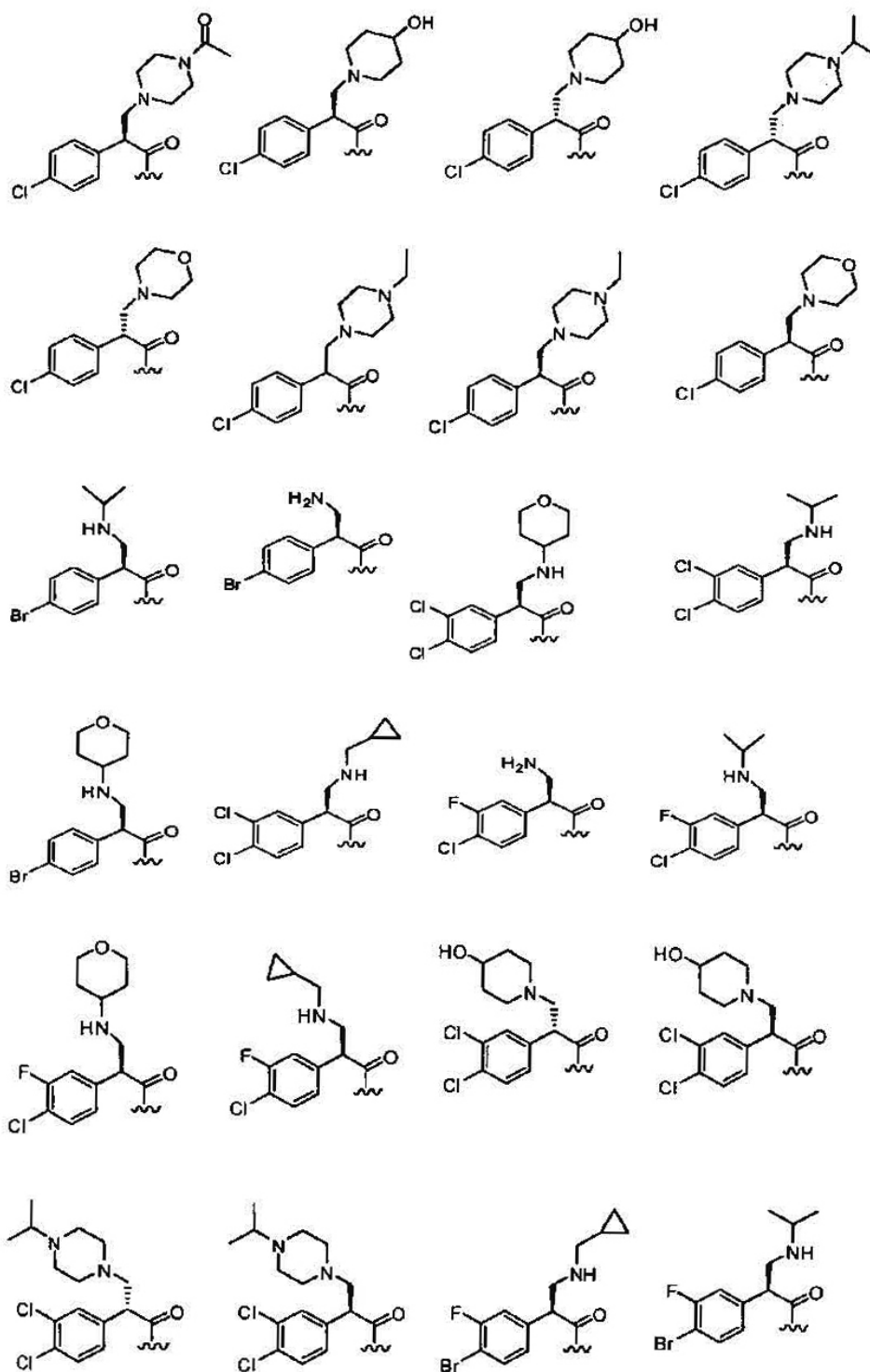
20

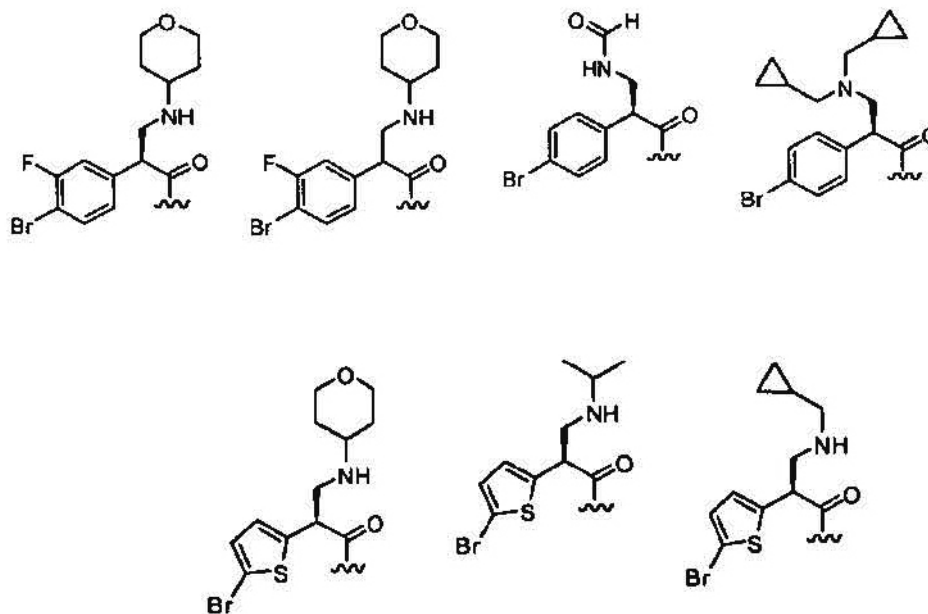
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que A se selecciona entre:





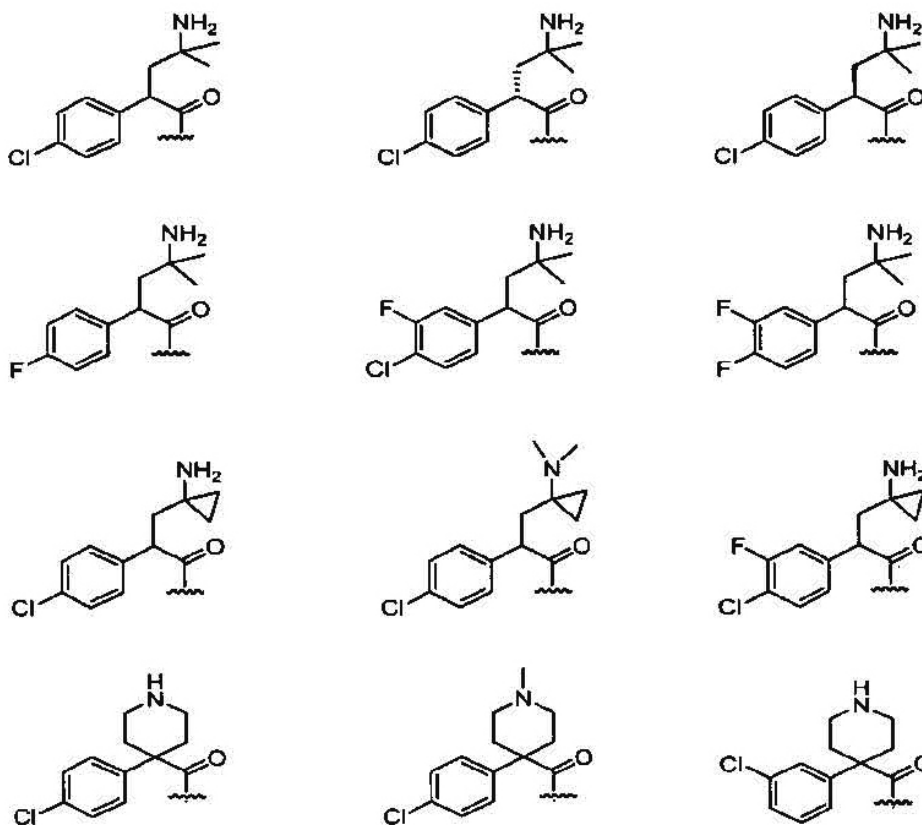


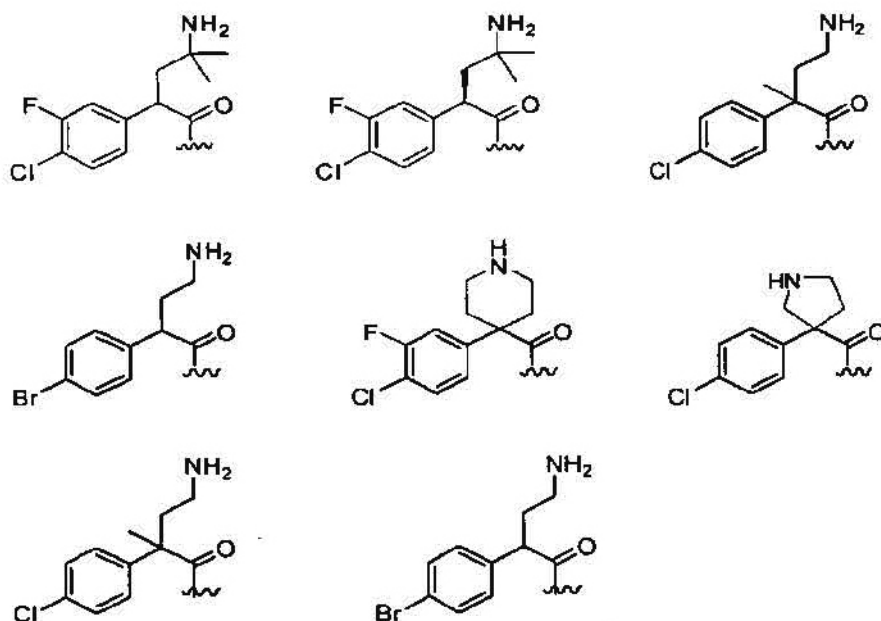




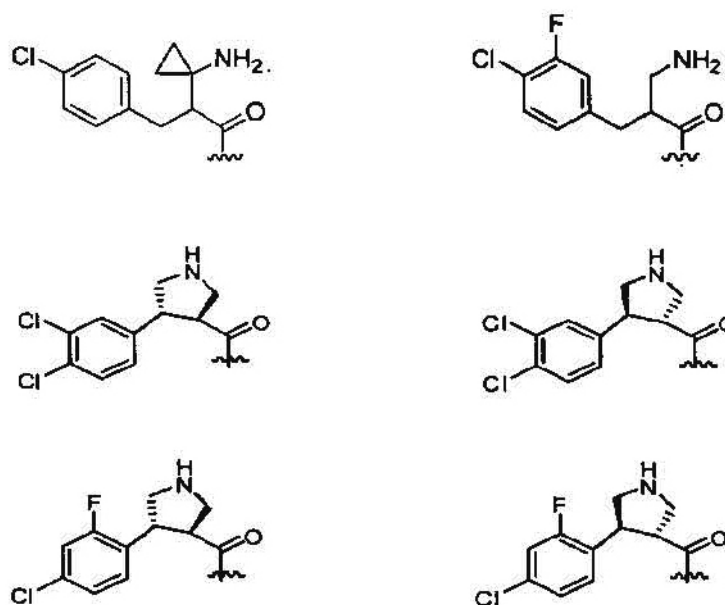
8.
entre:

El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que A se selecciona

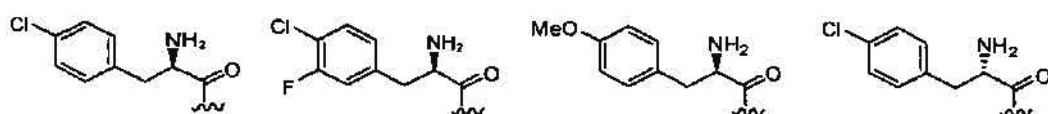


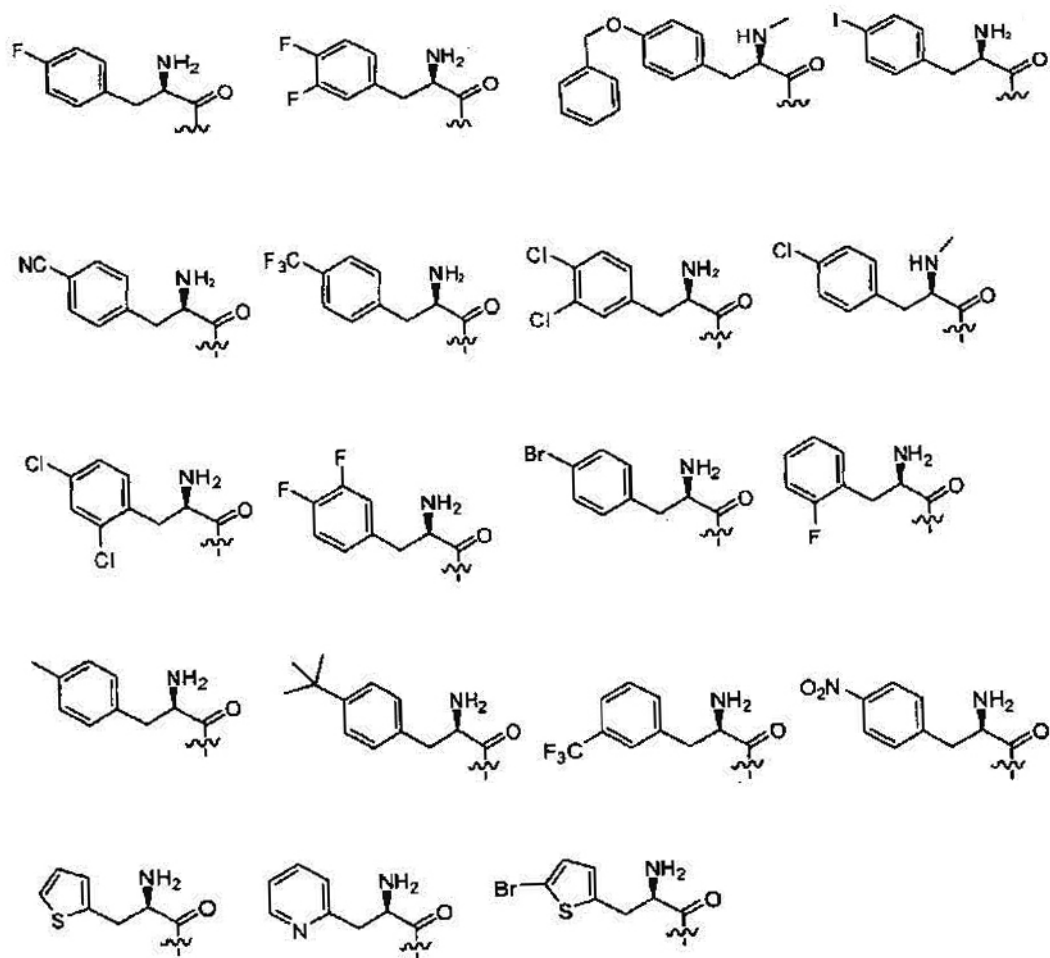


9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que A se selecciona entre:

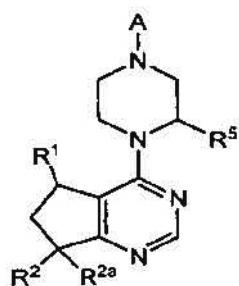


5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en el que A se selecciona entre:





11. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la Fórmula:



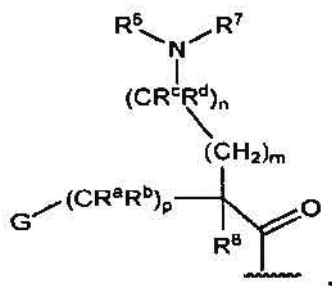
y sus enantiómeros y sales, en los que:

5 R^1 es H, Me, Et, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;

R^2 y R^{2a} son H o F;

R^5 es H, Me, Et, o CF_3 ;

A es



en la que G es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a cuatro grupos R^9 ;

R^6 y R^7 son de manera independiente H, (cicloalquilo C_3-C_6)-(CH₂), (cicloalquilo 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 o Me, 5 cicloalquilo C_3-C_6 , hidroxi-(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 de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre 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 R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃ 10 y alquilo(C_1-C_3);

R^a y R^b son H,

o R^8 es H, y R^b y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno;

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

15 R^8 es H, Me, o OH,

O R^8 y R^6 junto con los átomos a los cuales se unen forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno;

cada uno de R^9 es de manera independiente 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, CH₂O-fenilo, NH₂, NH-(alquilo C_1-C_6), N-(alquilo C_1-C_6)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, 20 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; y

m, n y p son de manera independiente 0 o 1.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 1 y se selecciona entre los siguientes compuestos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona ;

Diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pyrrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona ;

- 15 Diclorhidrato de ((3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pyrrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona ;

Diclorhidrato de ((3R,4S)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)pyrrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona ;

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

Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) pentan-1-ona ;

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

- 25 Diclorhidrato de (R,S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-2-metil-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) butan-1-ona ;

Diclorhidrato de (R,S)-3-(4-clorofenil)pyrrolidin-3-il)(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il) metanona ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 15 Diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-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-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) propan-1-ona ;

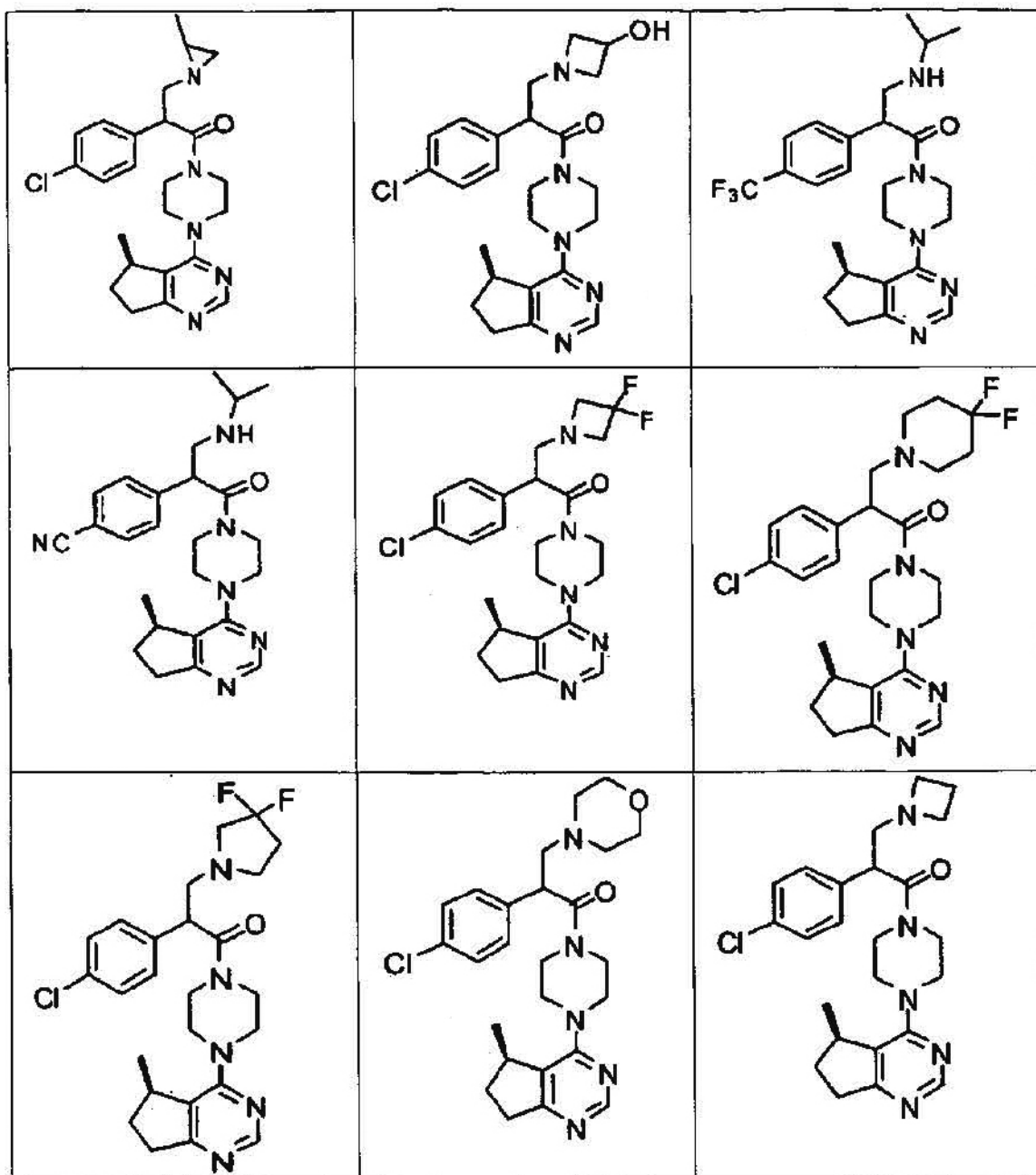
- 20 2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino) propan-1-ona ;

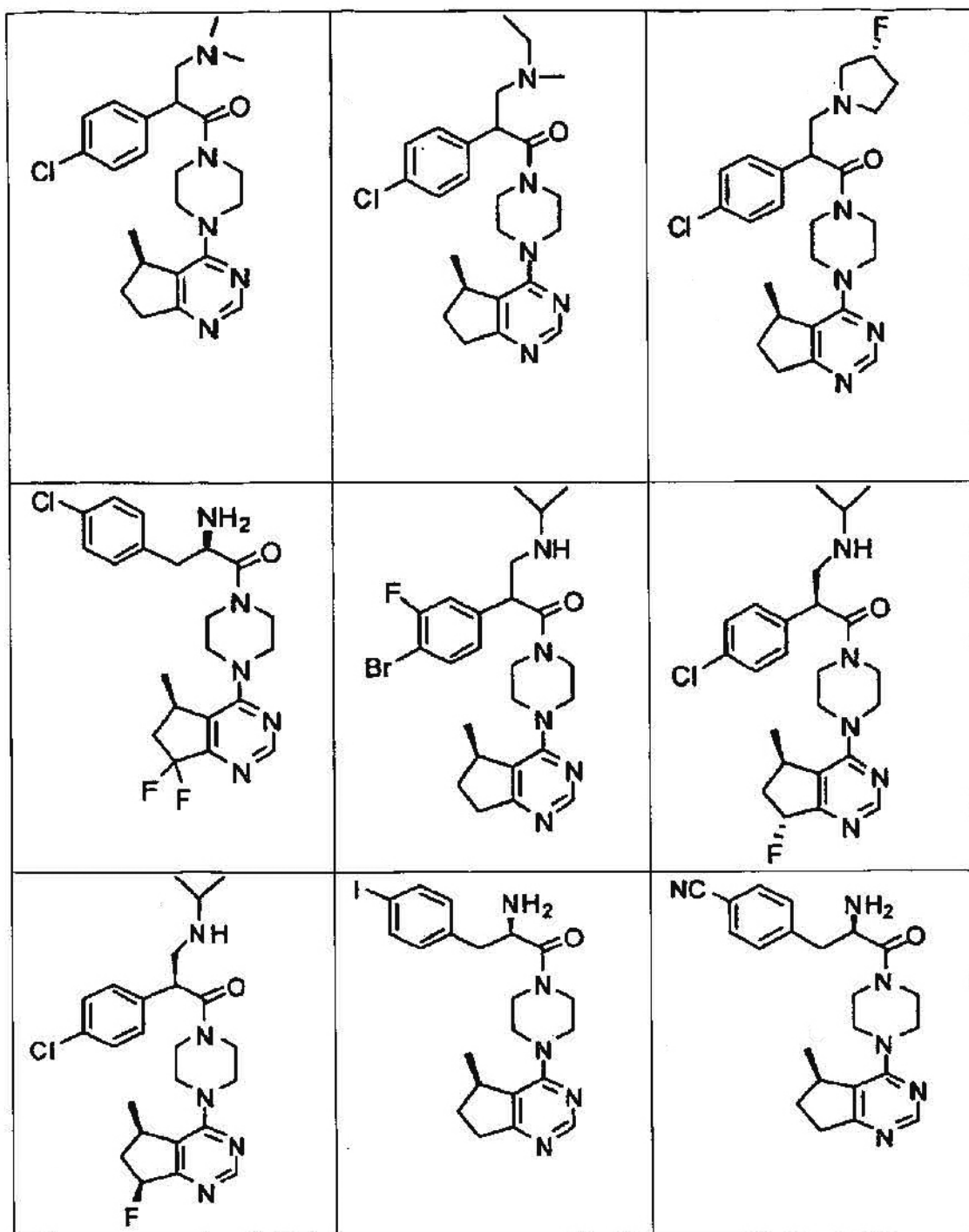
(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona ;

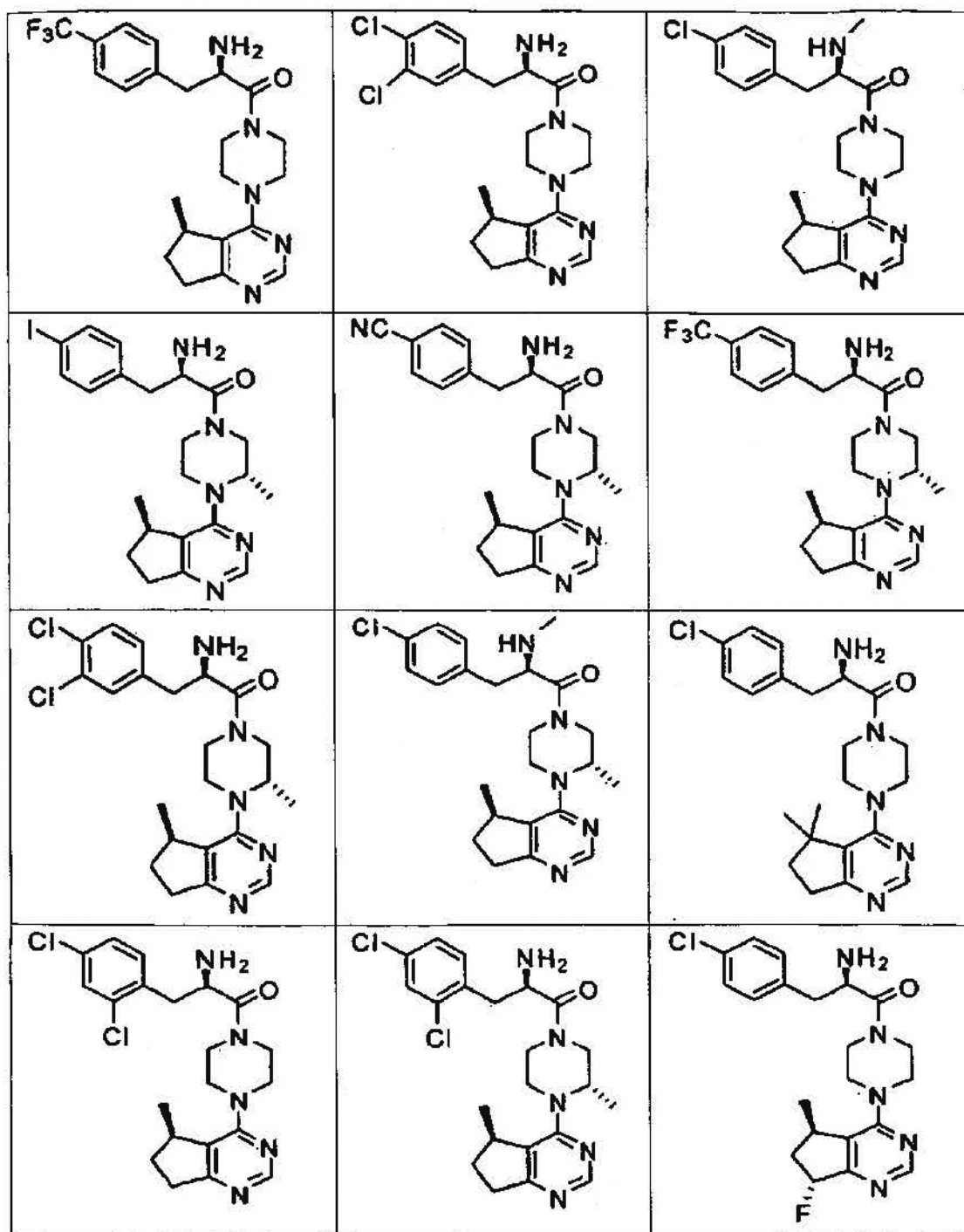
(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona ;

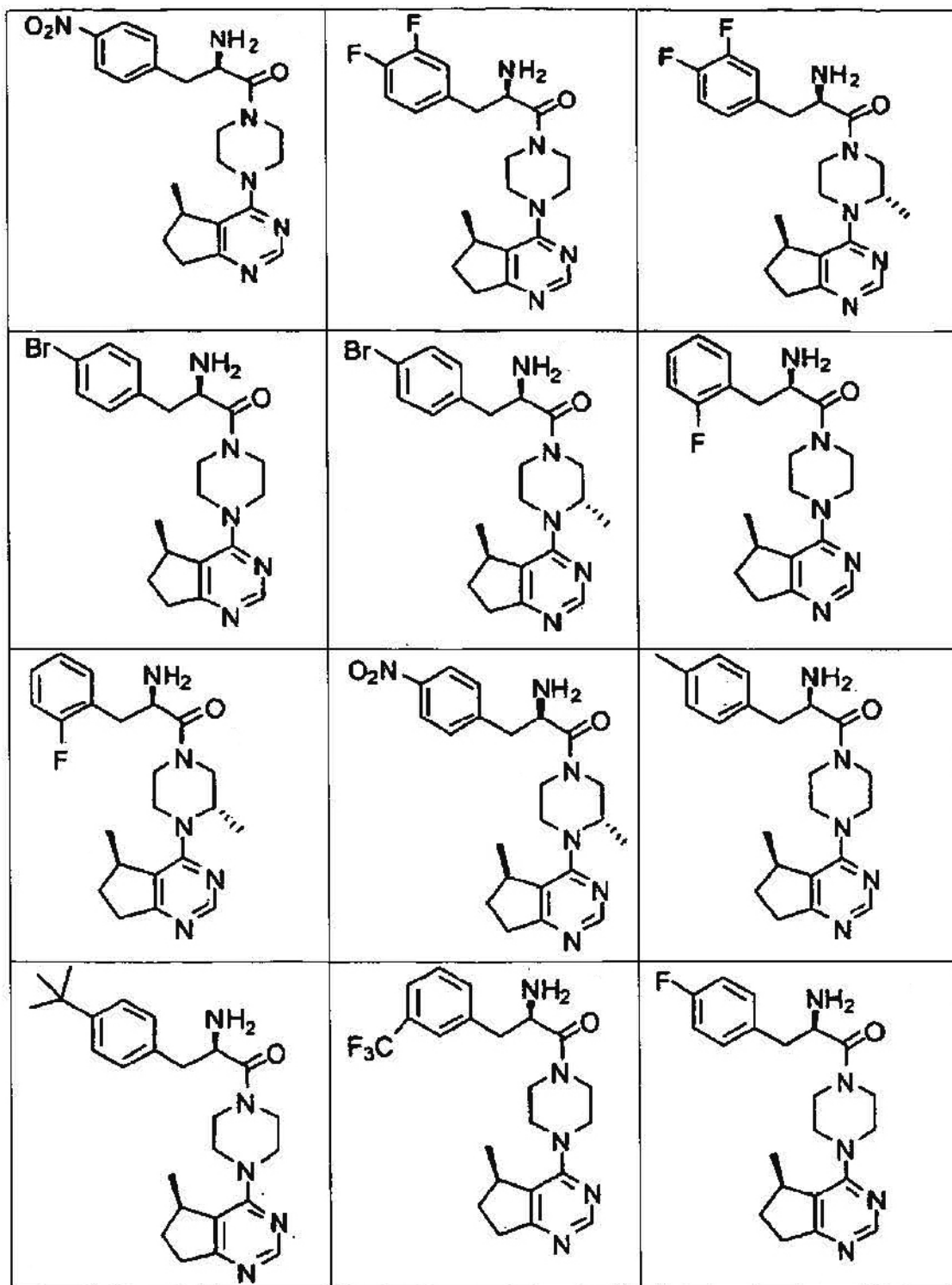
- 25 (S)-2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-((S)-5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona ;

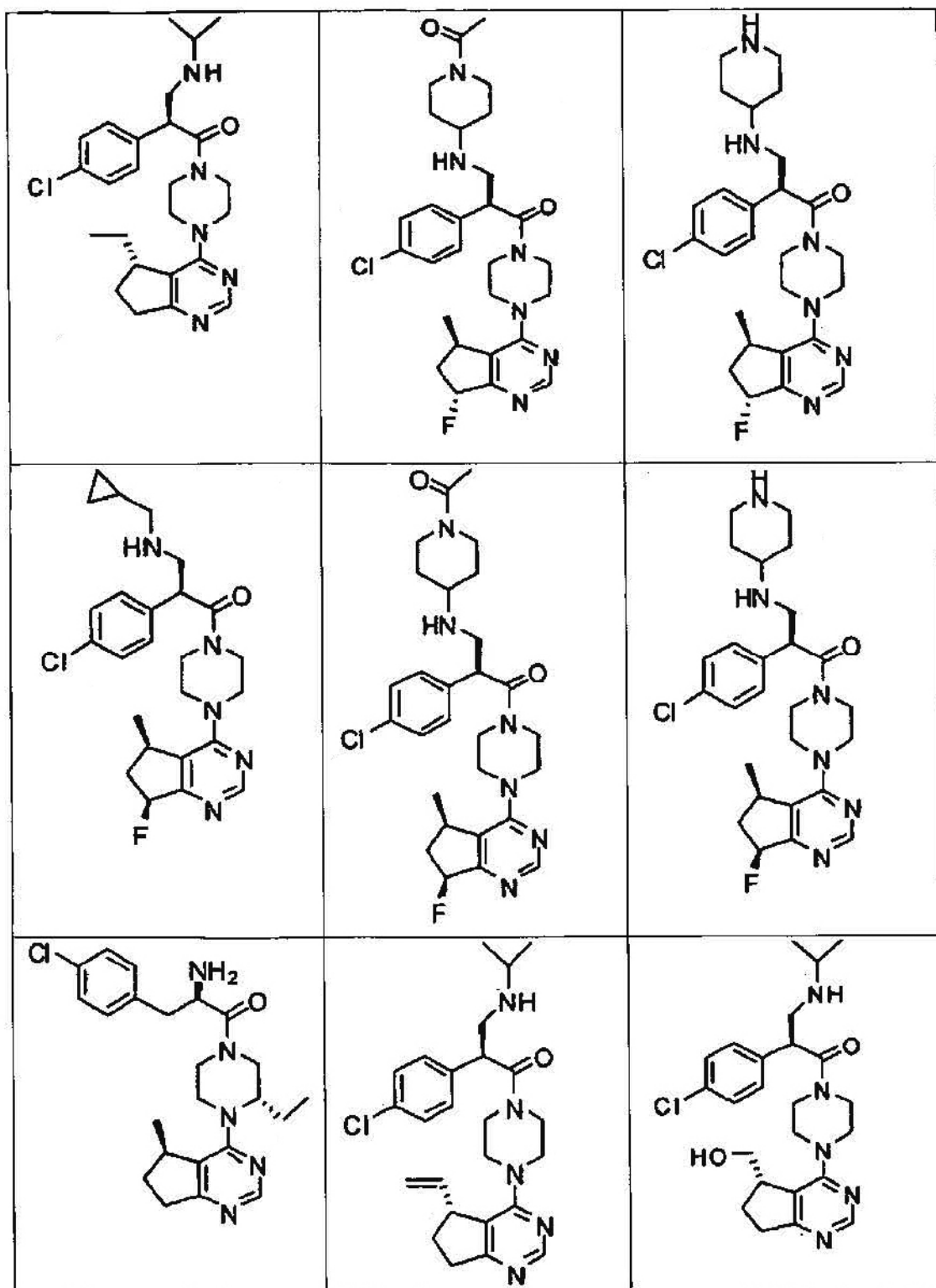
(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino) propan-1-ona ;

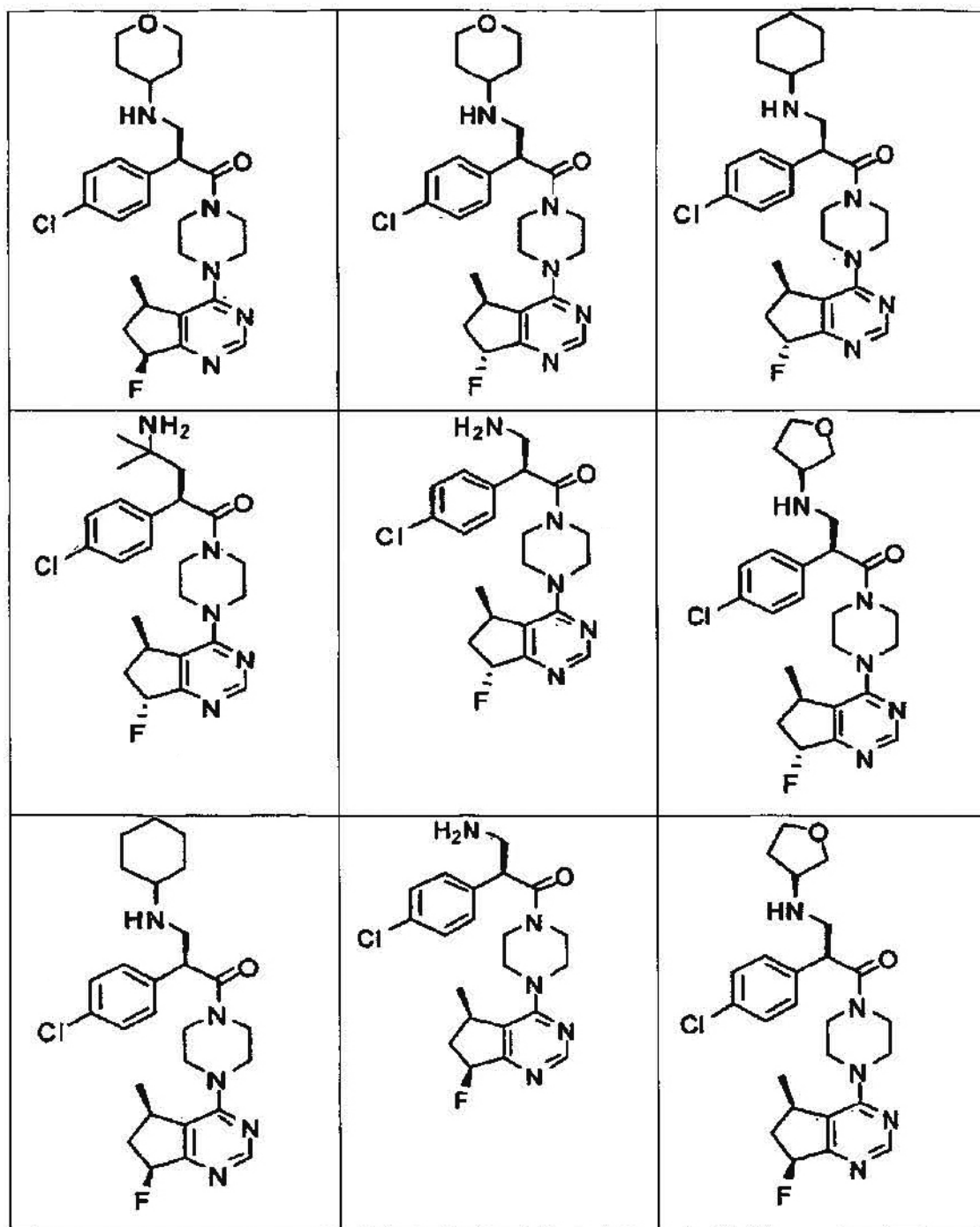


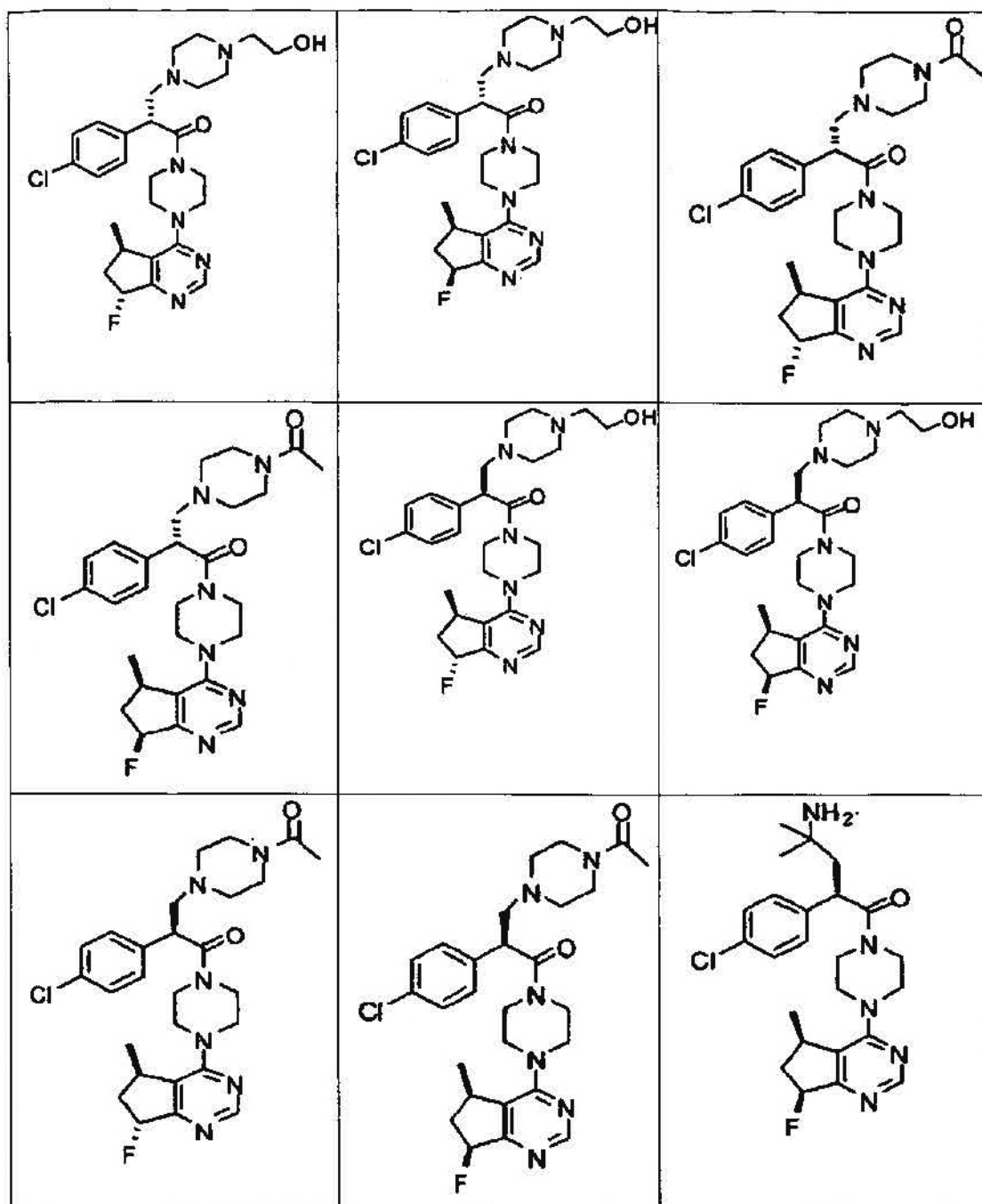


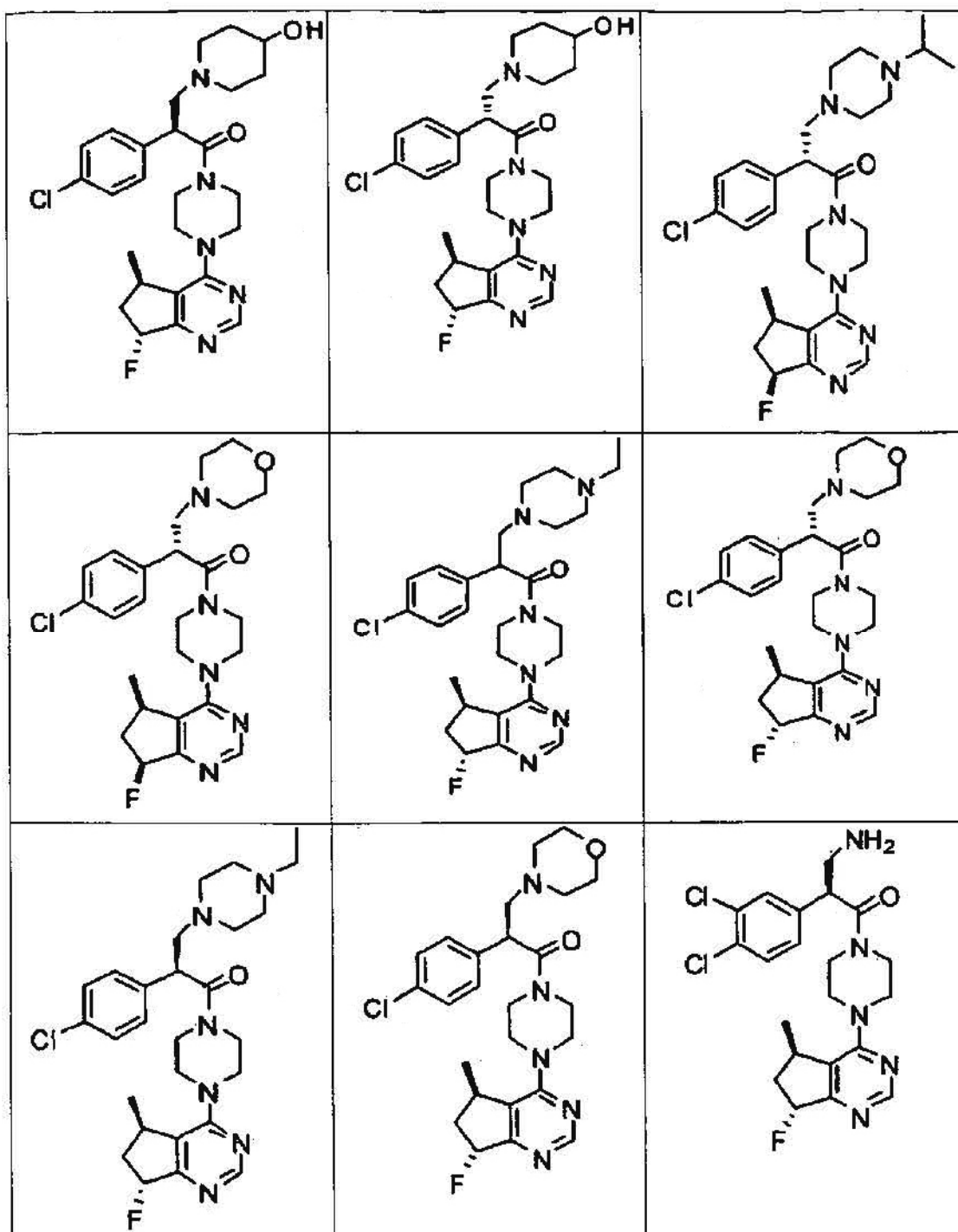


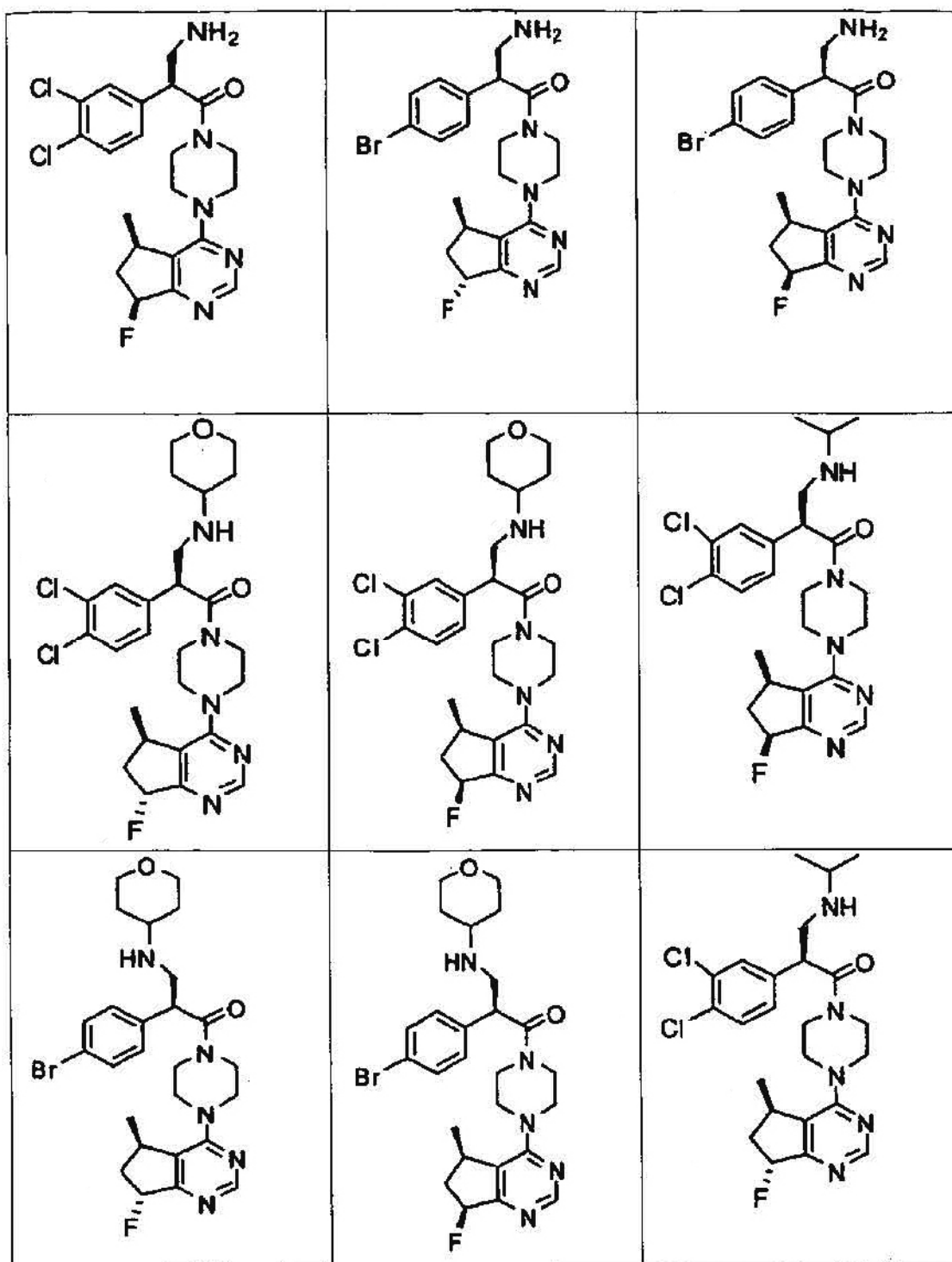


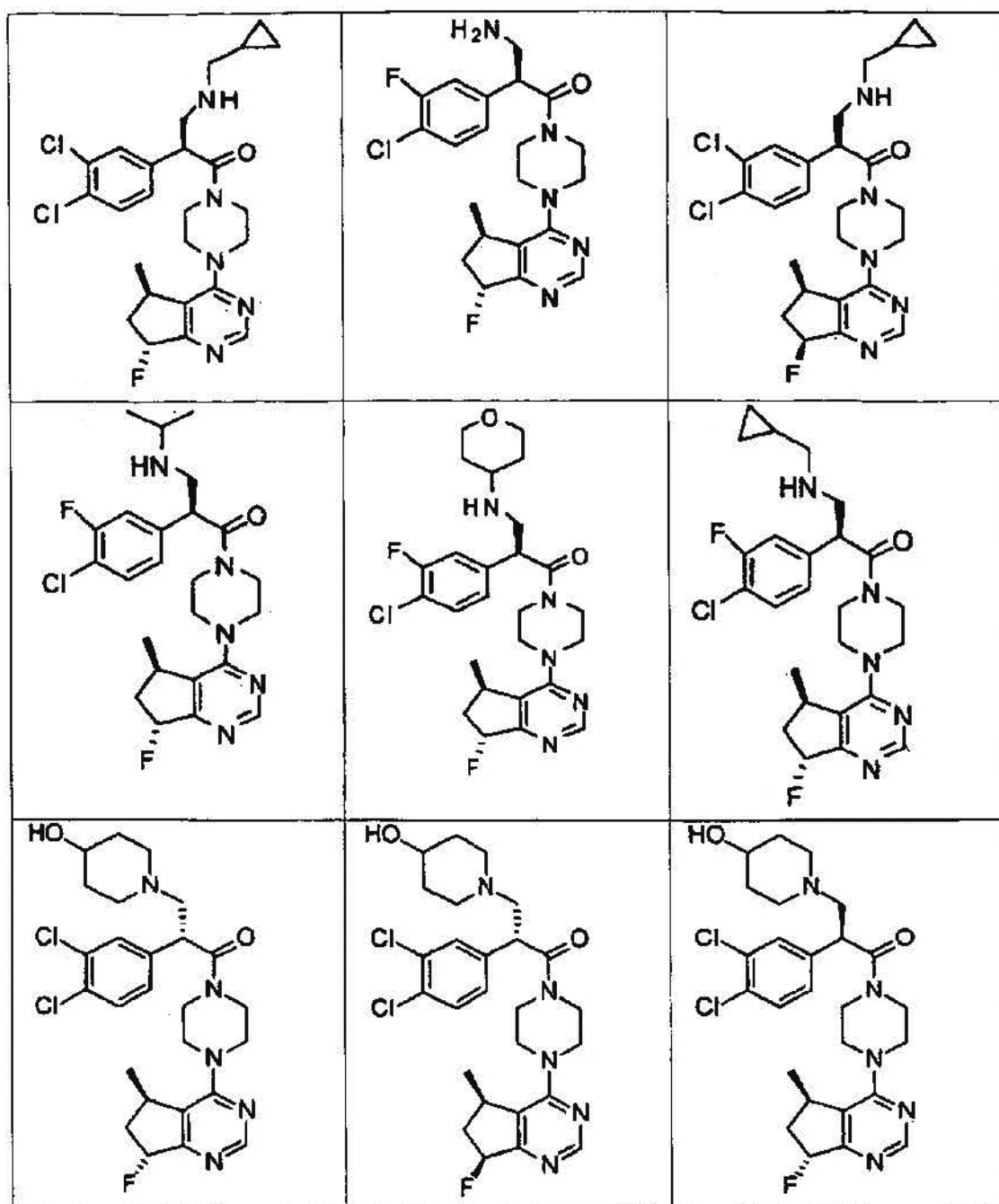


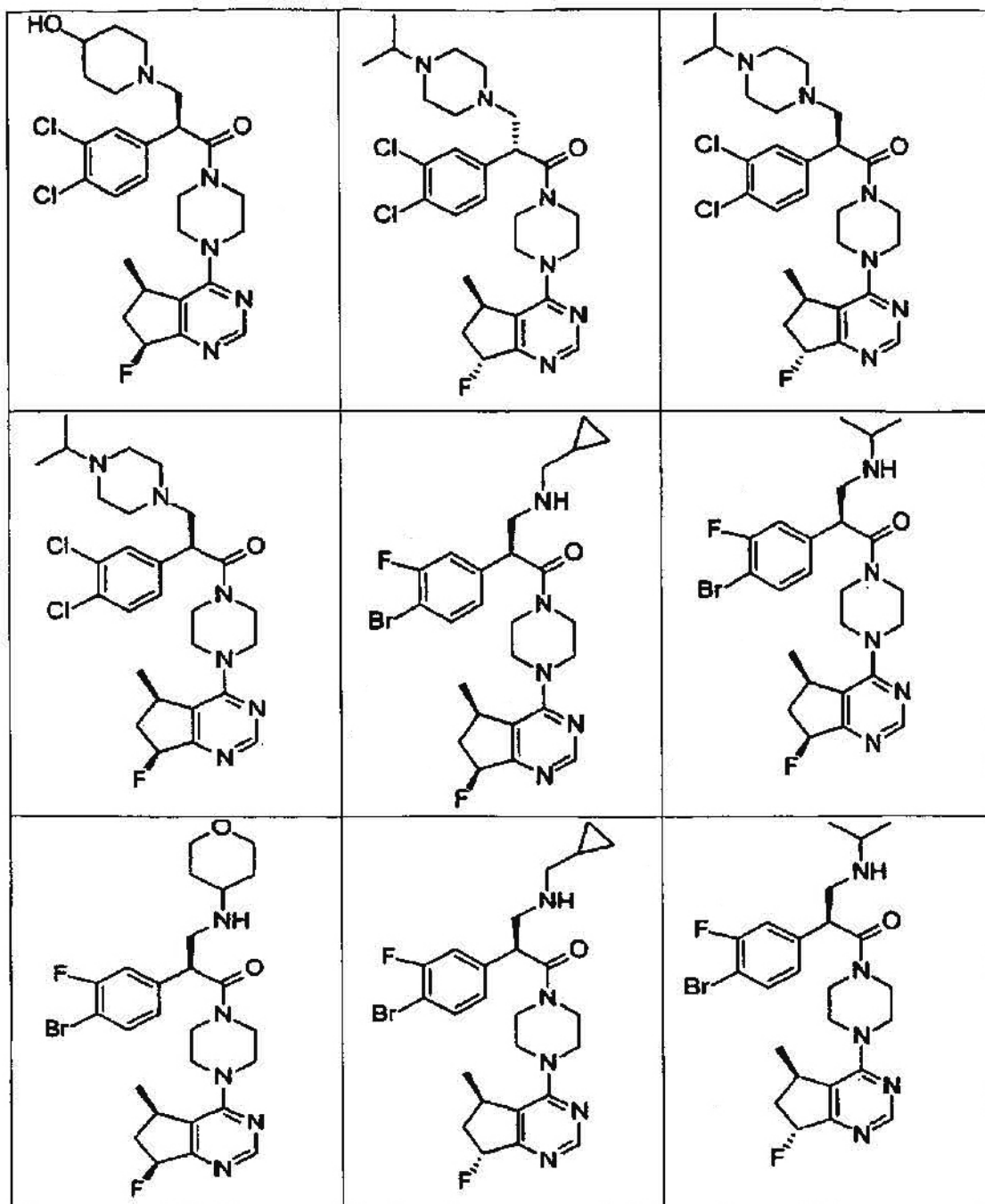


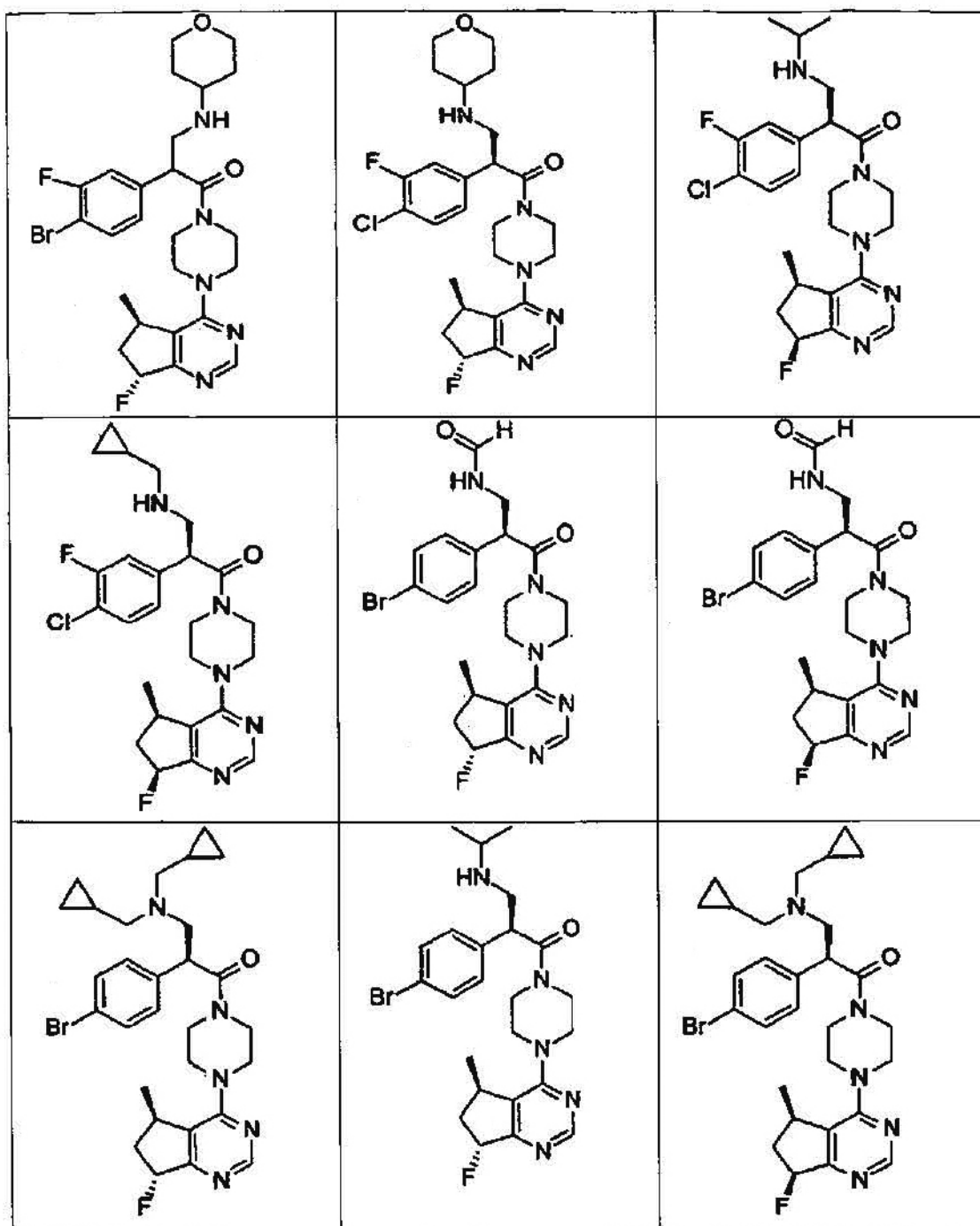


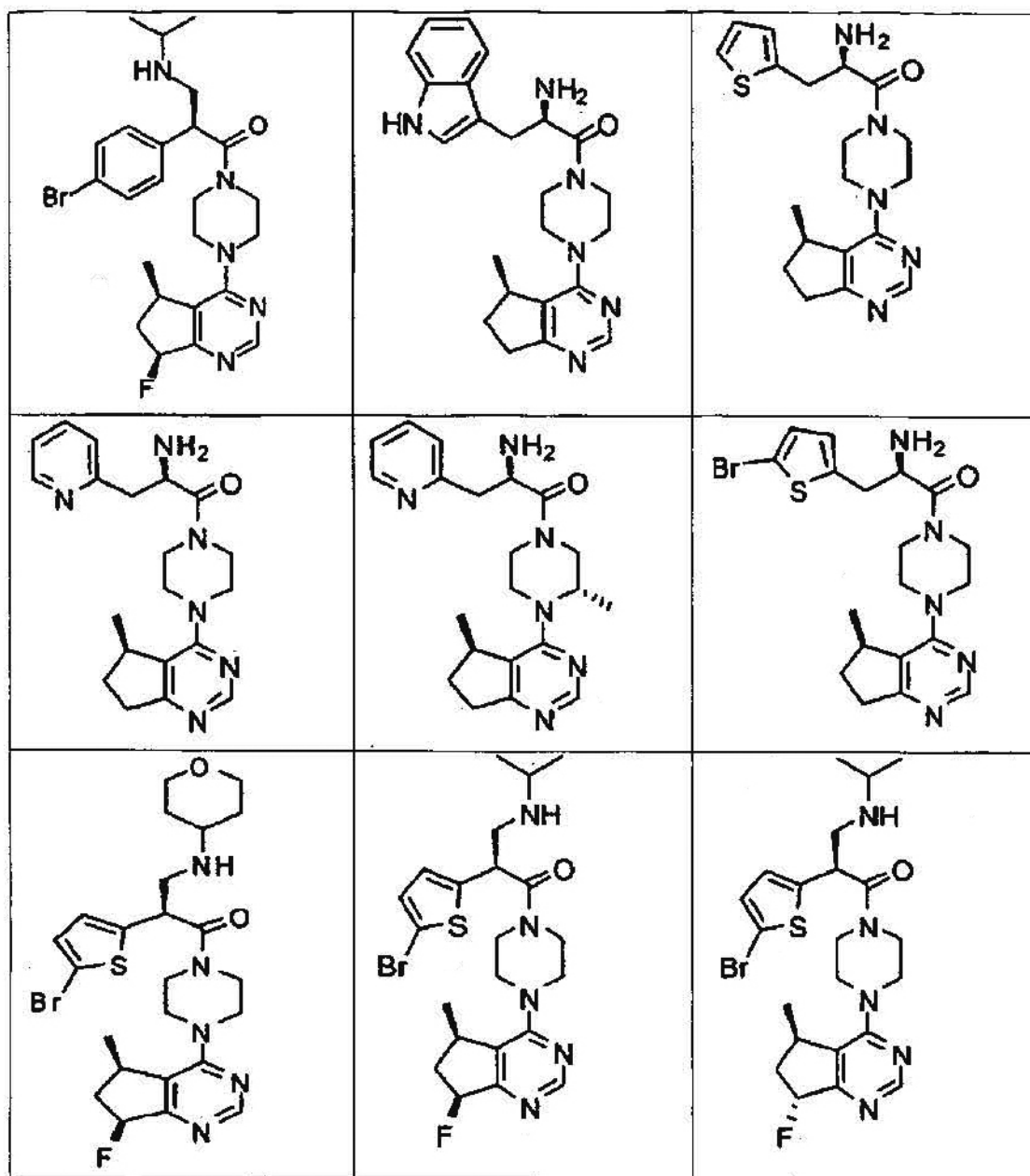


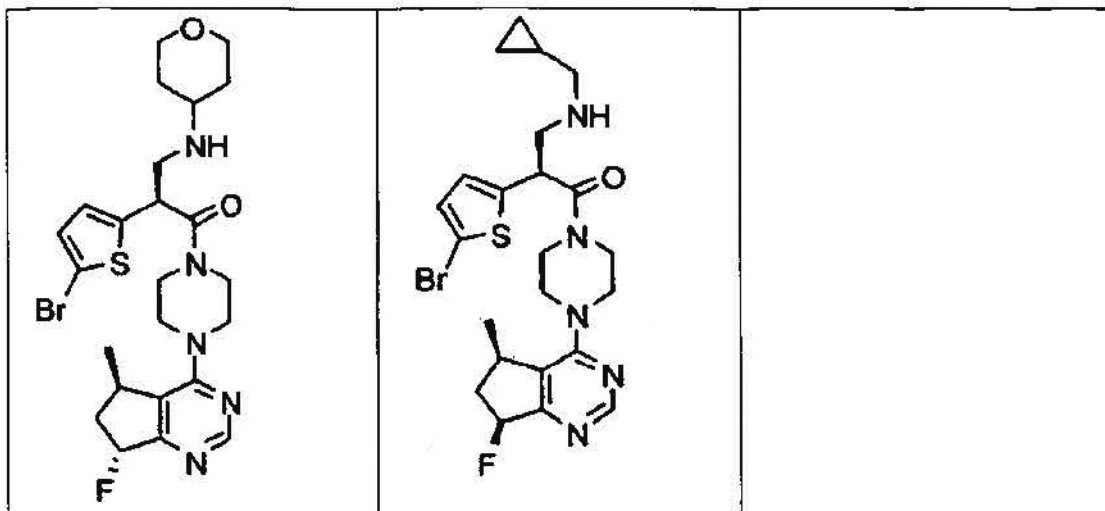












13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de los dolencias mediadas por la proteína cinasa AKT.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las dolencias mediadas por la proteína cinasa AKT.