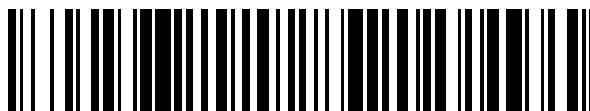


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 092**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/70** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09701043 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2250155**

54 Título: **5H-Ciclopenta[d]pirimidinas como inhibidores de proteínas cinasas AKT**

30 Prioridad:

**09.01.2008 US 20129 P**

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

**21.10.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BANKA, ANNA;**  
**BENCSIK, JOSEF R.;**  
**BLAKE, JAMES F.;**  
**HENTEMANN, MARTIN F.;**  
**KALLAN, NICHOLAS C.;**  
**LIANG, JUN;**  
**MITCHELL, IAN S.;**  
**SCHLACHTER, STEPHEN T.;**  
**WALLACE, ELI M.;**  
**XU, RUI y**  
**TANG, TONY P.**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 426 092 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

5H-Ciclopenta[d]pirimidinas como inhibidores de proteínas quinasas AKT

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

**[0001]** La presente invención se refiere a novedosos inhibidores de proteínas serina/treonina quinasas (por ejemplo, AKT y quinasas relacionadas), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un procedimiento para la preparación de los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente se refiere a ciertas 5H-ciclopenta[d]pirimidinas sustituidas en 4 útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

15 DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA MATERIA

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

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

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

**[0005]** Se cree que Akt ejerce su efecto sobre el cáncer suprimiendo la apoptosis y potenciando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker y col. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Akt se expresa en exceso en muchas formas de cáncer humano que incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de colon (Zinda y col. (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475), ovario (Cheng y col. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), cerebro (Haas Kogan y col.

(1998) Curr. Biol. 8:1195), pulmón (Brognard y col. (2001) Cancer Res. 61:3986), pancreáticos (Bellacosa y col. (1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng y col. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641), próstata (Graff y col. (2000) J. Biol. Chem. 275:24500) y gástricos (Staal y col. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037).

5 **[0006]** La diana PI3K/Akt/mamífero de la ruta de rapamicina (mTOR) se ha explotado para terapia de inhibidores de moléculas pequeñas elegidas como diana (Georgakis, G. y Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140; Granville y col., (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales que tienen elevados niveles de Akt (Kim y col. (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo y col. (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-10 986).

**[0007]** El desarrollo de inhibidores de quinasas que eligen como diana rutas anormalmente reguladas y por último lugar producen enfermedad es de enorme interés ético y comercial para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) el reclutamiento de Akt a la membrana celular, (2) activación por PDK1 o PDK2, (3) 15 fosforilación de sustrato, o (4) una de las dianas aguas abajo de Akt podría ser un valioso agente contra el cáncer, tanto como una terapia autónoma como conjuntamente con otros procedimientos aceptados.

**[0008]** La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2005/0130954 desvela, entre otros, una variedad de compuestos que actúan de inhibidores de AKT. Los compuestos se dice que son útiles en el tratamiento 20 de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

**[0009]** En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que son inhibidores de proteínas quinasas AKT. 25 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

**[0010]** Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

30

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, L y A son como se definen en el presente documento.

35 **[0011]** En el presente documento también se describen procedimientos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno modulado por AKT, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hiperproliferativos (tales como cáncer), neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña y enfermedad neurotraumática.

40

**[0012]** En el presente documento también se describen procedimientos para prevenir o tratar cáncer, que comprenden administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anticancerígenas.

45

**[0013]** En el presente documento también se describe un procedimiento para inhibir la producción de proteínas quinasas AKT en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una proteína quinasa AKT.

50

**[0014]** En el presente documento también se describen procedimientos para inhibir la actividad de proteínas quinasas AKT, que comprenden poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de fórmula I.

**[0015]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, en el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

**[0016]** En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al mamífero.

**[0017]** En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

**[0018]** En el presente documento también se describe el uso de compuestos descritos en el presente documento en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

**[0019]** En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. En un caso, la terapia comprende el tratamiento de una afección mediada por proteínas quinasas AKT.

**[0020]** En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.

**[0021]** En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento en el tratamiento de cáncer.

**[0022]** En el presente documento también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0023]** En el presente documento también se describen procedimientos de preparación de, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de la presente invención.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0024]** Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de la cual se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada de ninguna forma a los procedimientos y materiales descritos.

## DEFINICIONES

**[0025]** El término "alquilo" incluye radicales de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono. Algunos restos alquilo se han abreviado, por ejemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") y butilo ("Bu"), y adicionalmente se usan abreviaturas para designar isómeros específicos de compuestos, por ejemplo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu") y similares. Las abreviaturas se usan algunas veces conjuntamente con abreviaturas elementales y estructuras químicas, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

**[0026]** Abreviaturas adicionales usadas en toda la solicitud incluyen, por ejemplo, bencilo ("Bz") y fenilo ("Ph").

**[0027]** Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a medidas terapéuticas, profilácticas, paliativas o preventivas. Para los fines de la presente invención, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no

se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad y remisión (tanto si es parcial como total), tanto si es detectable como indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia con respecto a la supervivencia esperada si no se recibe 5 tratamiento. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen aquellos ya con la afección o trastorno, además de aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno va a prevenirse.

**[0028]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significan una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal 10 tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. La cantidad de un compuesto que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en 15 necesidad de tratamiento, pero sin embargo puede determinarse rutinariamente por un experto en la materia.

**[0029]** Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos que normalmente se caracteriza por crecimiento celular sin regular. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o 20 tumores malignos linfoides. Más ejemplos particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón, que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("CPCNP"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, 25 cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer de piel, que incluye melanoma, además de cáncer de cabeza y cuello.

**[0030]** El término "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser 30 químicamente y/o toxicológicamente compatible, comprendiendo los otros componentes una formulación, y/o el mamífero que está tratándose con la misma.

**[0031]** El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a 35 sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención.

**[0032]** El término "mamífero" significa un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, 40 ratones, hámsteres y primates, que incluye seres humanos.

#### INHIBIDORES DE AKT

**[0033]** En el presente documento se describen compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, 45 que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por AKT.

**[0034]** Una realización de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

50 **[0035]** y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

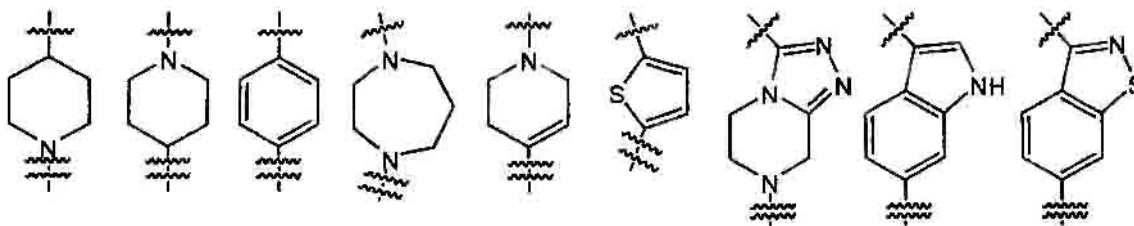
[0036]  $R^1$  y  $R^{1a}$  están seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CH}_2\text{F}$ ;

5 [0037]  $R^2$  está seleccionado de hidrógeno, OH,  $\text{OCH}_3$  o F;

[0038]  $R^{2a}$  está seleccionado de hidrógeno, metilo o F, o

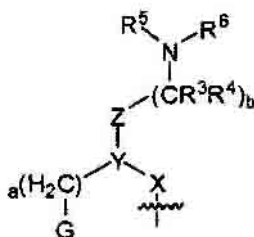
[0039]  $R^2$  y  $R^{2a}$  son oxo;

10 [0040] L está seleccionado de:



en las que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina;

[0041] A es:



20 [0042] X es un enlace directo de a Y,  $\text{CH}_2$ , O,  $\text{C}=\text{O}$ , NH o  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ;

[0043] Y es CH o N;

25 [0044] Z está ausente,  $\text{CH}_2$  o O, en la que L, X, Y, Z y b están seleccionados de manera que cualquier nitrógeno no esté unido directamente a otro nitrógeno;

[0045] G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos  $R^a$  o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

30 [0046]  $R^3$  y  $R^4$  están seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo;

[0047]  $R^5$  y  $R^6$  están seleccionados independientemente de hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;

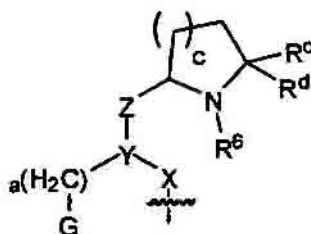
35 [0048] a es 0 ó 1;

[0049] b es 0, 1 ó 2; y

[0050] cada  $R^a$  es independientemente halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ,  $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ , CN,  $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $=\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$ , piperidina, pirrolidina,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$  y  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$ ; o

**[0051]** b es 1, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene la estructura:

5

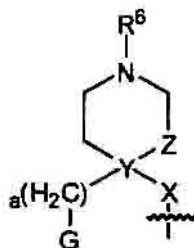


**[0052]** R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo; y

10 **[0053]** c es 1 ó 2; o

**[0054]** b es 1, Z es CH<sub>2</sub> y R<sup>5</sup> e Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene

15 la estructura:



**[0055]** En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

20

**[0056]** En ciertas realizaciones, R<sup>1a</sup> es hidrógeno.

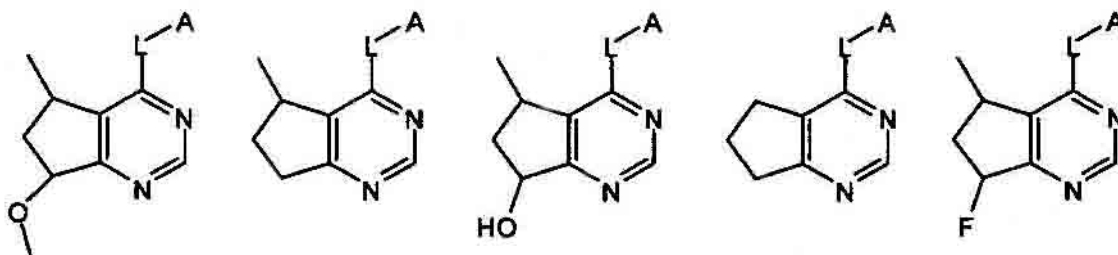
**[0057]** En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

25 **[0058]** En ciertas realizaciones, R<sup>2</sup> es OH.

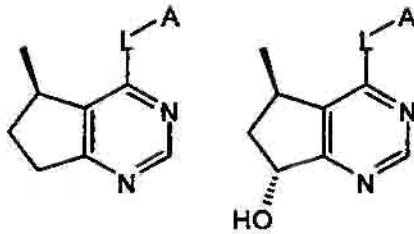
**[0059]** En ciertas realizaciones, R<sup>2a</sup> es hidrógeno.

**[0060]** En ciertas realizaciones, la fórmula I se selecciona de:

30

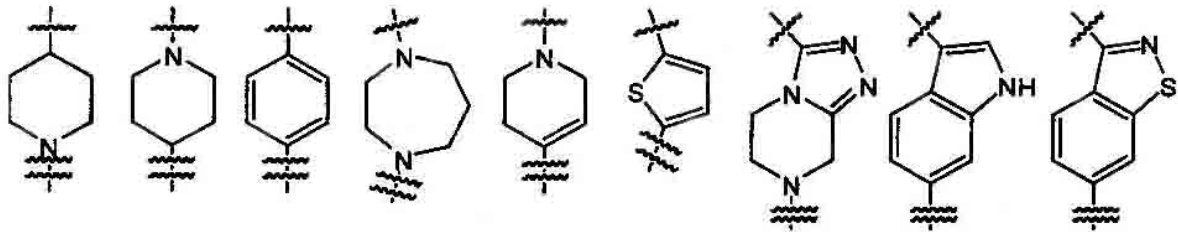


[0061] En ciertas realizaciones, la fórmula I se selecciona de:



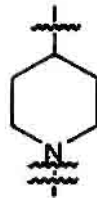
5

[0062] En ciertas realizaciones, L está seleccionado de:

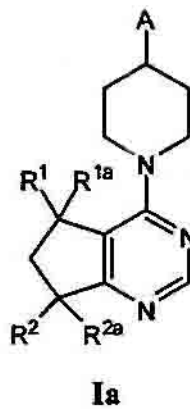


10 [0063]

En ciertas realizaciones, L es:



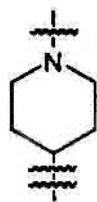
en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula Ia que tienen la estructura:



20 [0064]

En ciertas realizaciones, L es:



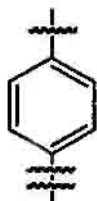


en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Ib** que tienen la estructura:

5

**Ib**

**[0065]** En ciertas realizaciones, L es:



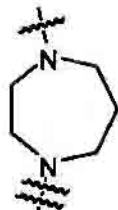
10

en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Ic** que tienen la estructura:

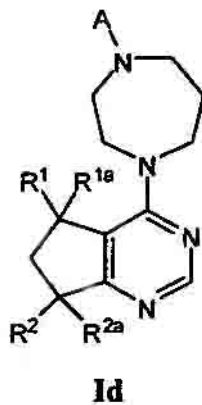
**Ic**

15

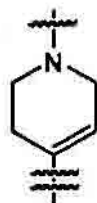
[0066] En ciertas realizaciones, L es:



5 en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Id** que tienen la estructura:



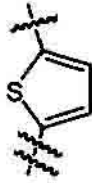
10 [0067] En ciertas realizaciones, L es:



15 en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Ie** que tienen la estructura:

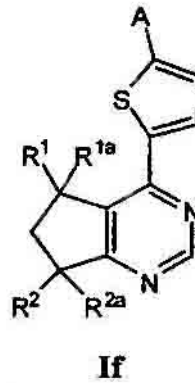


**[0068]** En ciertas realizaciones, L es:



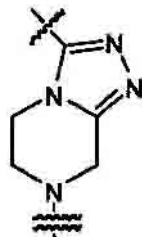
5

en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **If** que tienen la estructura:



10

**[0069]** En ciertas realizaciones, L es:



15

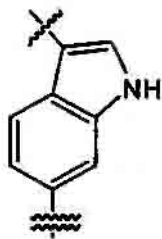
en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Ig** que tienen la estructura:



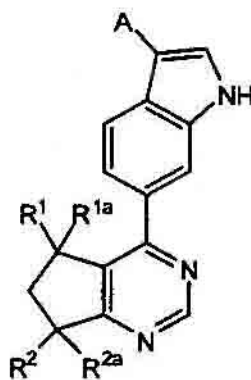
**Ig**

5

**[0070]** En ciertas realizaciones, L es:



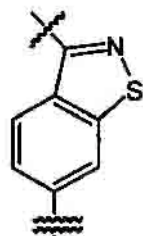
10 en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **Ih** que tienen la estructura:



**Ih**

15 **[0071]**

En ciertas realizaciones, L es:



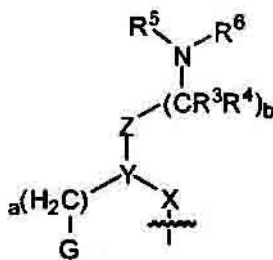
en la que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina, proporcionando compuestos de fórmula **ii** que tienen la estructura:

5



**ii**

[0072] En ciertas realizaciones, A es:



10

[0073] En ciertas realizaciones, X es un enlace directo de L a Y, CH<sub>2</sub>, O, C=O, NH o C(=O)NH.

[0074] En ciertas realizaciones, X es un enlace directo de L a Y.

15

[0075] En ciertas realizaciones, X es CH<sub>2</sub>.

[0076] En ciertas realizaciones, X es O.

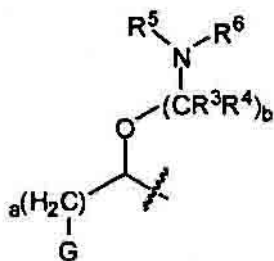
20

[0077] En ciertas realizaciones, X es C=O.

[0078] En ciertas realizaciones, X es NH.

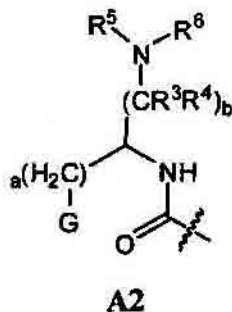
[0079] En ciertas realizaciones, X es C(=O)NH.

- [0080] En ciertas realizaciones, Y es CH o N.
- [0081] En ciertas realizaciones, Y es N.
- 5 [0082] En ciertas realizaciones, Y es CH.
- [0083] En ciertas realizaciones, Z está ausente, CH<sub>2</sub> o O.
- 10 [0084] En ciertas realizaciones, Z está ausente o O.
- [0085] En ciertas realizaciones, Z está ausente.
- [0086] En ciertas realizaciones, Z es CH<sub>2</sub>.
- 15 [0087] En ciertas realizaciones, Z es O.
- [0088] Los compuestos de fórmula I son de forma que L, X, Y, Z y b están seleccionados de manera que cualquier nitrógeno no esté unido directamente a otro nitrógeno.
- 20 [0089] En ciertas realizaciones, X es un enlace directo de L a Y, Y es CH<sub>2</sub> y Z es O, de forma que A tiene la estructura A1:

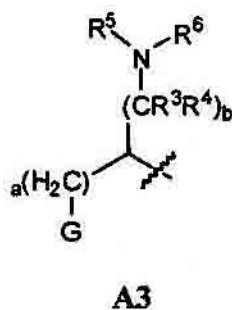


**A1**

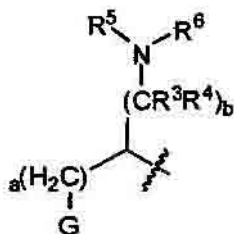
- 25 [0090] En ciertas realizaciones de A1, a es 0.
- [0091] En ciertas realizaciones de A1, b es 2.
- 30 [0092] En ciertas realizaciones de A1, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0093] En ciertas realizaciones de A1, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- [0094] En ciertas realizaciones de A1, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de A1, R<sup>5</sup> es metilo.
- 35 [0095] En ciertas realizaciones de A1, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de A1, R<sup>6</sup> es metilo.
- [0096] En ciertas realizaciones, X es C(=O)NH, Y es CH y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura A2:
- 40



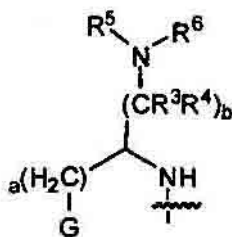
- [0097] En ciertas realizaciones de **A2**, a es 1.
- 5 [0098] En ciertas realizaciones de **A2**, b es 1.
- [0099] En ciertas realizaciones de **A2**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0100] En ciertas realizaciones de **A2**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 10 [0101] En ciertas realizaciones de **A2**, R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- [0102] En ciertas realizaciones de **A2**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 15 [0103] En ciertas realizaciones, X es un enlace directo de L a Y, Y es CH y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura **A3**:



- 20 [0104] En ciertas realizaciones de **A3**, a es 0.
- [0105] En ciertas realizaciones de **A3**, b es 1.
- [0106] En ciertas realizaciones de **A3**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 25 [0107] En ciertas realizaciones de **A3**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- [0108] En ciertas realizaciones de **A3**, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de **A3**, R<sup>5</sup> es isopropilo.
- 30 [0109] En ciertas realizaciones de **A3**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- [0110] En ciertas realizaciones, X es un enlace directo de L a Y, Y es CH y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura **A4**:

**A4**

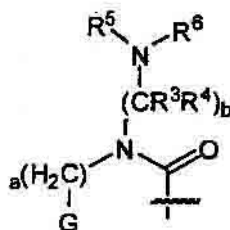
- [0111] En ciertas realizaciones de **A4**, a es 0.
- 5 [0112] En ciertas realizaciones de **A4**, a es 1.
- [0113] En ciertas realizaciones de **A4**, b es 0.
- [0114] En ciertas realizaciones de **A4**, b es 1.
- 10 [0115] En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0116] En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- 15 [0117] En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- [0118] En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>5</sup> es isopropilo.
- [0119] En ciertas realizaciones de **A4**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 20 [0120] En ciertas realizaciones, X es NH, Y es CH y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura **A5**:

**A5**

- 25 [0121] En ciertas realizaciones de **A5**, a es 0.
- [0122] En ciertas realizaciones de **A5**, b es 1.
- [0123] En ciertas realizaciones de **A5**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 30 [0124] En ciertas realizaciones de **A5**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- [0125] En ciertas realizaciones de **A5**, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de **A5**, R<sup>5</sup> es isopropilo.
- 35 [0126] En ciertas realizaciones de **A5**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.



[0127] En ciertas realizaciones, X es C=O, Y es N y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura **A6**:



**A6**

5 [0128] En las realizaciones de **A6**, b debe ser 1 ó 2.

[0129] En ciertas realizaciones de **A6**, a es 1.

[0130] En ciertas realizaciones de **A6**, b es 2.

10

[0131] En ciertas realizaciones de **A6**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

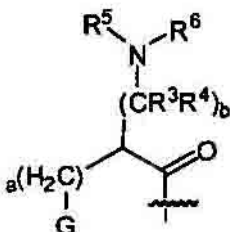
[0132] En ciertas realizaciones de **A6**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.

15 [0133] En ciertas realizaciones de **A6**, R<sup>5</sup> es hidrógeno.

[0134] En ciertas realizaciones de **A6**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

[0135] En ciertas realizaciones, X es C=O, Y es CH y Z está ausente, de forma que A tiene la estructura **A7**:

20



**A7**

[0136] En ciertas realizaciones de **A7**, a es 0.

25 [0137] En ciertas realizaciones de **A7**, b es 1.

[0138] En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

[0139] En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>4</sup> es hidrógeno.

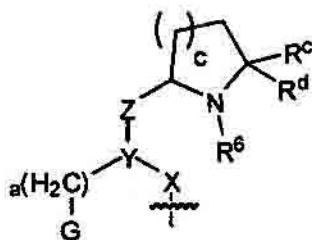
30

[0140] En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>5</sup> es *tert*-butilo. En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>5</sup> es isopropilo.

[0141] En ciertas realizaciones de **A7**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

35

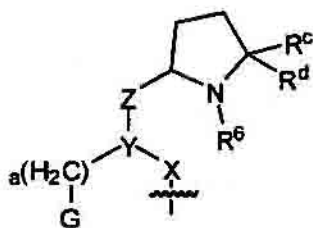
- [0142] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- [0143] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es metilo.
- 5 [0144] En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno.
- [0145] En ciertas realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo.
- [0146] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno.
- 10 [0147] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- [0148] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es metilo.
- 15 [0149] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es isopropilo.
- [0150] En ciertas realizaciones, R<sup>5</sup> es *terc*-butilo.
- [0151] En ciertas realizaciones, R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 20 [0152] En ciertas realizaciones, R<sup>6</sup> es metilo.
- [0153] En ciertas realizaciones, a es 1.
- 25 [0154] En ciertas realizaciones, a es 0.
- [0155] En ciertas realizaciones, b es 0.
- [0156] En ciertas realizaciones, b es 1.
- 30 [0157] En ciertas realizaciones, b es 2.
- [0158] En ciertas realizaciones, Z es O y b es 2.
- 35 [0159] En ciertas realizaciones, b es 1, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, de forma que A tiene la estructura **A8**:



**A8**

- 40 en la que c es 1 ó 2, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

- 45 [0160] En ciertas realizaciones, c es 1, de forma que A tiene la estructura **A8a**:



**A8a**

[0161] En ciertas realizaciones de **A8a**, X es C=O.

5 [0162] En ciertas realizaciones de **A8a**, Y es CH.

[0163] En ciertas realizaciones de **A8a**, Z está ausente.

[0164] En ciertas realizaciones de **A8a**, a es 0.

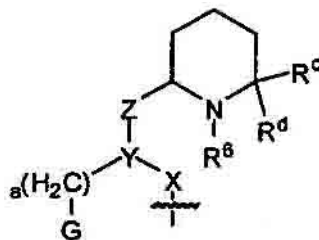
10 [0165] En ciertas realizaciones de **A8a**, R<sup>c</sup> es metilo.

[0166] En ciertas realizaciones de **A8a**, R<sup>d</sup> es metilo.

[0167] En ciertas realizaciones de **A8a**, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

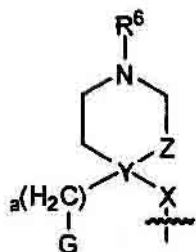
15

[0168] En ciertas realizaciones, c es 2, de forma que A tiene la estructura **A8b**:



**A8b**

20 [0169] En ciertas realizaciones, b es 1, Z es CH<sub>2</sub> y R<sup>5</sup> e Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene la estructura **A9**:



**A9**

25

[0170] En ciertas realizaciones de fórmula **A9**, X es un enlace directo de L a Y.

[0171] En ciertas realizaciones de fórmula A9, a es 0.

[0172] En ciertas realizaciones de fórmula A9, R<sup>6</sup> es hidrógeno.

5

[0173] En ciertas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>a</sup> o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno.

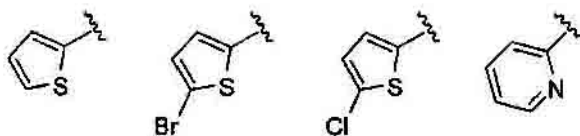
[0174] En ciertas realizaciones, cada R<sup>a</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -OCH<sub>2</sub>-fenilo, NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, piperidina, pirrolidina, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>.

[0175] Con referencia al grupo G de fórmula I, ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R<sup>a</sup> independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, CN, CF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, -OCF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SMe y -OCH<sub>2</sub>Ph. Realizaciones a modo de ejemplo de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH<sub>2</sub>Ph)-fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-*tert*-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

[0176] En ciertas realizaciones, G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo o 2,4-diclorofenilo.

30

[0177] Con referencia al grupo G de fórmula I, el término "heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno" incluye tiofenos y piridinas, opcionalmente sustituidos con halógenos. Ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, las estructuras:



35

[0178] Se apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención que incluyen, pero no se limitan a, diaestereómeros, enantiómeros y atropisómeros, además de mezclas de los mismos tal como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

[0179] En las estructuras mostradas en el presente documento, si no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Si la estereoquímica se especifica por una cuña rellena o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero es así especificado y definido.

[0180] También se apreciará adicionalmente que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe formas tanto solvatadas como sin solvatar.

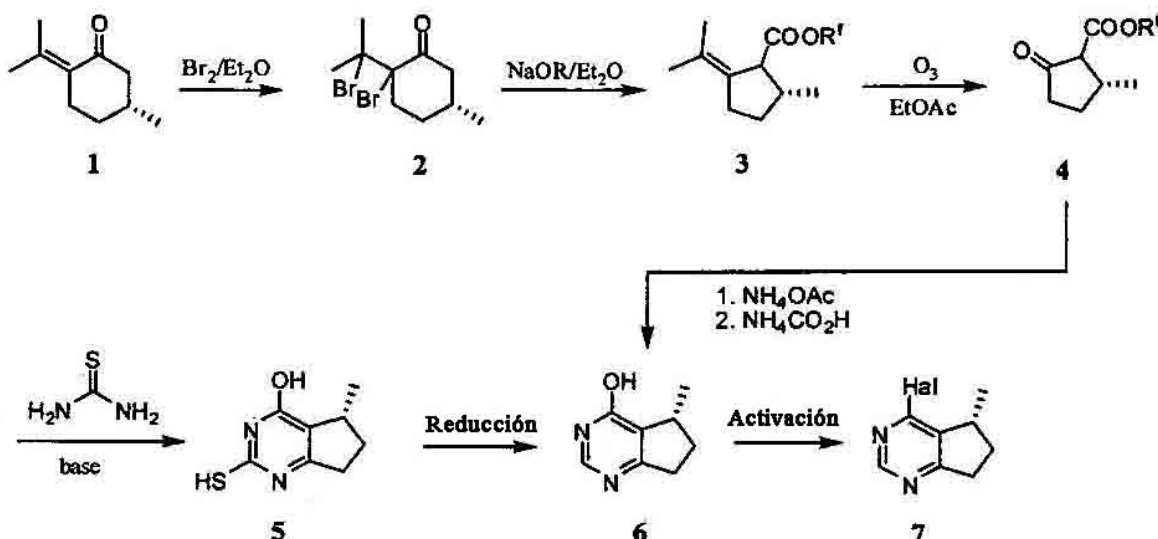
50

## SÍNTESIS DE COMPUESTOS

[0181] Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse por rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a aquellos muy conocidos en las ciencias químicas, particularmente en vista de la

descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA) o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente usando procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilstein Handbuch der organischen Chemie; 4ª ed. ed. Springer-Verlag, Berlín, que incluye suplementos (también disponible mediante la base de datos en línea de Beilstein)).

**[0182]** Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-20 muestran un procedimiento general para preparar los compuestos de la presente invención, además de productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales véase la sección de ejemplos más adelante. Aquellos expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos inventivos. Aunque materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y se tratan más adelante, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente en vista de esta divulgación usando química convencional muy conocida para aquellos expertos en la materia.

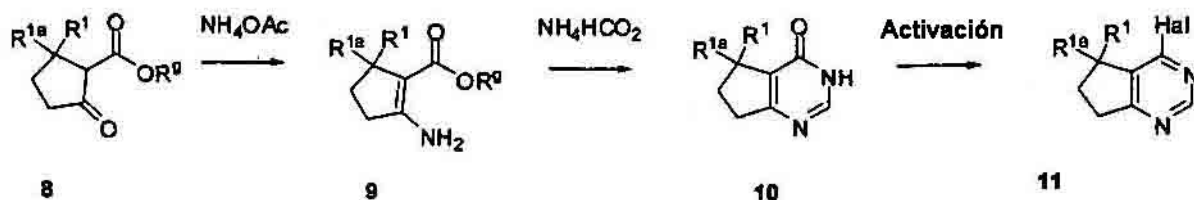


20

Esquema 1

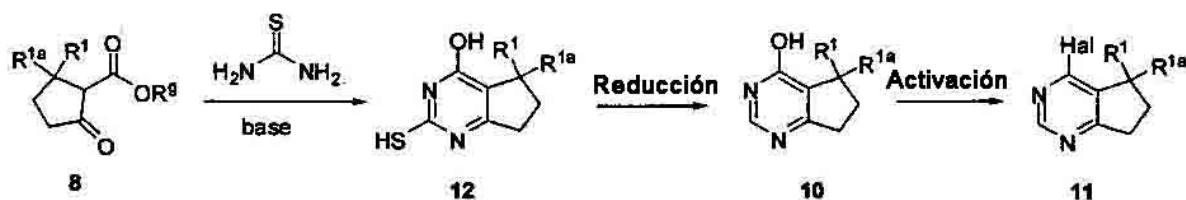
**[0183]** El Esquema 1 muestra un procedimiento de preparación de compuestos 7, en los que Hal es Br, Cl o I. Según el Esquema 1, el producto intermedio 3 puede prepararse bromando (+)-pulegona 1 para proporcionar el di-bromuro 2. El di-bromuro 2 se trata entonces con una base, tal como etóxido de sodio. La escisión oxidativa (por ejemplo, ozonólisis a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ ) del pulegenato 3, en el que  $\text{R}^f$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , da el cetoéster 4. El anillo de pirimidina 5 se construye 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 (por ejemplo, Ni Raney en amoniaco) dando el compuesto 6. Alternativamente, el cetoéster 4 puede convertirse en la misma hidroxipirimidina 6 mediante tratamiento con, por ejemplo, un sintón de amoniaco, tal como  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , seguido de tratamiento con  $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$  en presencia de formamida a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $250\text{ }^\circ\text{C}$  y/o a alta presión. La activación de la hidroxipirimidina 6 (por ejemplo,  $\text{POCl}_3$ ) proporciona la 4-halopirimidina 7.

30



Esquema 2

5 [0184] El Esquema 2 muestra un procedimiento de preparación del compuesto 11, en el que Hal es Br, Cl o I y  $R^1$  y  $R^{1a}$  se definen en el presente documento. Según el Esquema 2, la aminación del compuesto 8, en el que  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_3$ , usando un síntón de amoniaco (por ejemplo,  $NH_4OAc$ ) da el compuesto 9. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato de amonio en presencia de formamida a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  a  $250\text{ }^\circ\text{C}$  y/o a alta presión da la unidad bicíclica 10. La activación del compuesto 10 usando, por ejemplo,  $POCl_3$  o  $SOCl_2$  da la pirimidina 11 activada.



Esquema 3

15 [0185] El Esquema 3 muestra un procedimiento alternativo de preparación del compuesto 11, en el que Hal es Br, Cl o I y grupos  $R^1$  y  $R^{1a}$  se definen en el presente documento. Según el Esquema 3, el anillo de pirimidina se construye haciendo reaccionar el cetoéster 8, en el que  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_3$ , con tiourea en presencia de una base, tal como KOH. El grupo mercapto en la posición 2 del compuesto 12 se elimina mediante reducción (por ejemplo, Ni Raney en amoniaco) dando 10. La activación del compuesto 10 usando, por ejemplo,  $POCl_3$  o  $SOCl_2$  da la pirimidina 20 11 activada.



1. Separación

1. Funcionalización

2. Separación

3. Escisión

O

1. Oxidación

2. Reducción asimétrica

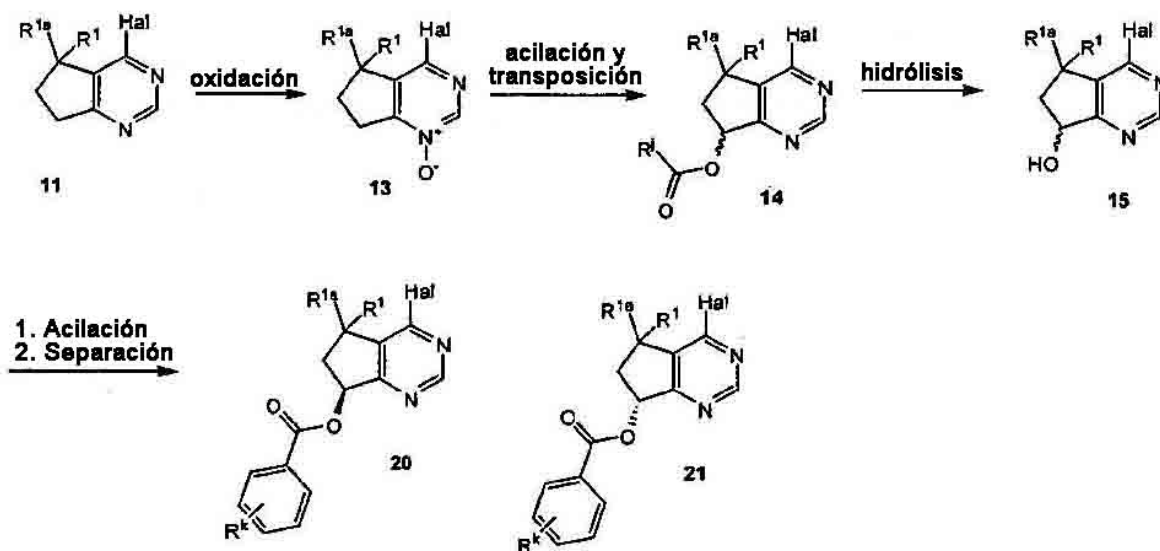


Esquema 4

**[0186]** El Esquema 4 muestra un procedimiento de preparación de compuestos 16, 17, 18 y 19, en los que Hal es Br, Cl o I y R<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> se definen en el presente documento. Según el Esquema 4, la oxidación de la 4-halopirimidina 11 con un agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico ("m-CPBA"), Oxone o peróxido de hidrógeno, proporciona el N-óxido 13. La transposición del N-óxido 13 con anhídrido acético da el producto intermedio 14, en el que R<sup>i</sup> es metilo si se usa anhídrido acético. El compuesto 14 se hidroliza entonces bajo condiciones suaves (por ejemplo, LiOH en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes a 0 °C hasta temperatura ambiente) dando el alcohol 15. Entonces el compuesto 15 tanto: 1) se somete a separación (por ejemplo, cromatografía con una fase estacionaria quiral o aquiral); 2) se funcionaliza (por ejemplo, cloruro de 4-nitrobenzoílo, NEt<sub>3</sub>) para facilitar la separación, se separa (por ejemplo, cromatografía o recristalización) y luego se hidroliza tras el tratamiento con una base, tal como hidróxido de litio, en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes a 0 °C hasta temperatura ambiente; como 3) se oxida (por ejemplo, oxidación de Swern), seguido de una reducción asimétrica (por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador de Corey-Bakshi-Shibata ("catalizador de CBS") o un agente reductor de borohidruro en presencia de un ligando quiral). Todas las alternativas proporcionan una ruta en los diaestereómeros separados 16 y 17.

**[0187]** Opcionalmente, el grupo 7-hidroxi de los compuestos 16 y 17 puede alquilarse con un reactivo alquilante, tal como un haluro de alquilo (por ejemplo, MeI), en presencia de una base, tal como NaH o KOH, proporcionando los compuestos 18 y 19.

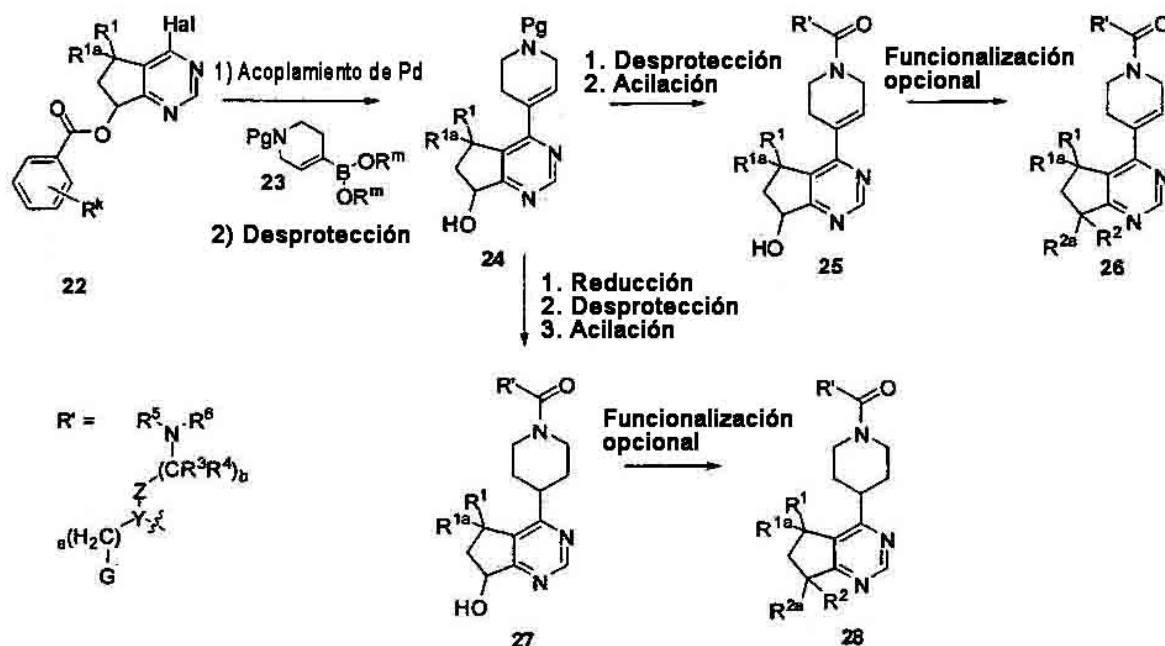
20



Esquema 5

**[0188]** El Esquema 5 muestra un procedimiento de preparación de los compuestos 20 y 21, en los que R<sup>k</sup> es halógeno o NO<sub>2</sub>, Hal es Br, Cl o I y R<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> se definen en el presente documento. Según el Esquema 5, la oxidación de la 4-halopirimidina 11 con un agente de oxidación, tal como m-CPBA, Oxone o peróxido de hidrógeno, proporciona el N-óxido 13. La transposición del N-óxido 13 con anhídrido acético da el producto intermedio 14, en el que R<sup>i</sup> es metilo si se usa anhídrido acético. El compuesto 14 se hidroliza entonces bajo condiciones suaves (por ejemplo, LiOH en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes a 0 °C hasta temperatura ambiente) dando el alcohol 15. El compuesto 15 se funcionaliza entonces (por ejemplo, cloruro de 4-nitrobenzoílo o cloruro de 4-bromobenzoílo en presencia de NEt<sub>3</sub> a -20 °C a 50 °C) y se separa (por ejemplo, cromatografía o recristalización) proporcionando una ruta en los diaestereómeros 20 y 21 protegidos separados.

30

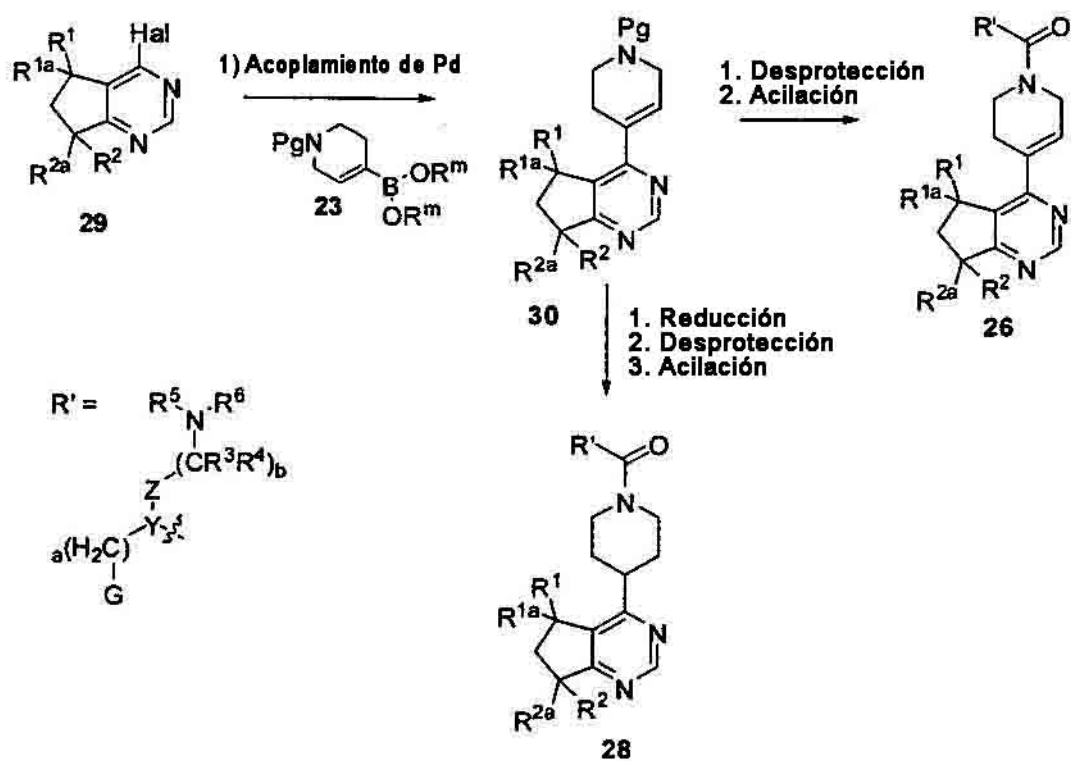


5 **[0189]** El Esquema 6 muestra un procedimiento para la formación de compuestos 26 y 28, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son como se definen en el presente documento. Un acoplamiento mediado por Pd entre la halopirimidina 22, en la que Hal es Br, Cl o I y  $R^k$  es halógeno o  $\text{NO}_2$ , y un ácido borónico o éster 23 apropiadamente sustituido, en el que PG es un grupo protector de amina y  $R^m$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con OH, o los dos grupos  $R^m$  junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene un átomo de B y dos átomos de O siendo el resto átomos de carbono, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo usando, por ejemplo,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  en presencia de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , seguido de eliminación del grupo protector de benzoato (por ejemplo, LiOH en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes a 0 °C a 50 °C), da el compuesto 24. La eliminación del grupo protector de amina (por ejemplo, para un grupo Boc, HCl/dioxano o TFA) y posterior acilación (por ejemplo, HBTU, base de Hünig) da 25.

15 **[0190]** Alternativamente, la reducción opcional de la olefina 24 (por ejemplo,  $\text{H}_2$ -Pd/C), seguido de la eliminación del grupo protector de amina (por ejemplo, para un grupo Boc, HCl/dioxano o TFA) y posterior acilación (por ejemplo, HBTU, base de Hünig) da 27.

20 **[0191]** La funcionalización opcional del grupo hidroxilo de compuestos 25 ó 27 puede proporcionar una entrada a grupos  $R^2$  alternativos. Por ejemplo, el alcohol puede convertirse en un grupo flúor, en el que los compuestos 26 ó 28 tienen  $R^2$  como F y  $R^{2a}$  como H, mediante tratamiento con, por ejemplo, DAST. Alternativamente, el alcohol de 25 ó 27 puede alquilarse (por ejemplo, MeI, NaH) dando el análogo de metoxi, en el que los compuestos 26 ó 28 tienen  $R^2$  como OMe y  $R^{2a}$  como H. Alternativamente, los compuestos 25 ó 27 pueden oxidarse (por ejemplo, condiciones similares a Swern) para proporcionar la cetona, en la que los compuestos 26 ó 28 tienen  $R^2$  y  $R^{2a}$  como oxo, que a su vez podrían tratarse con un agente de fluoración, tal como DAST o Deoxo-Fluor, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano ("DCM") o cloroformo, dando el análogo de difluoruro geminal, en el que los compuestos 26 ó 28 tienen  $R^2$  como F y  $R^{2a}$  como F.





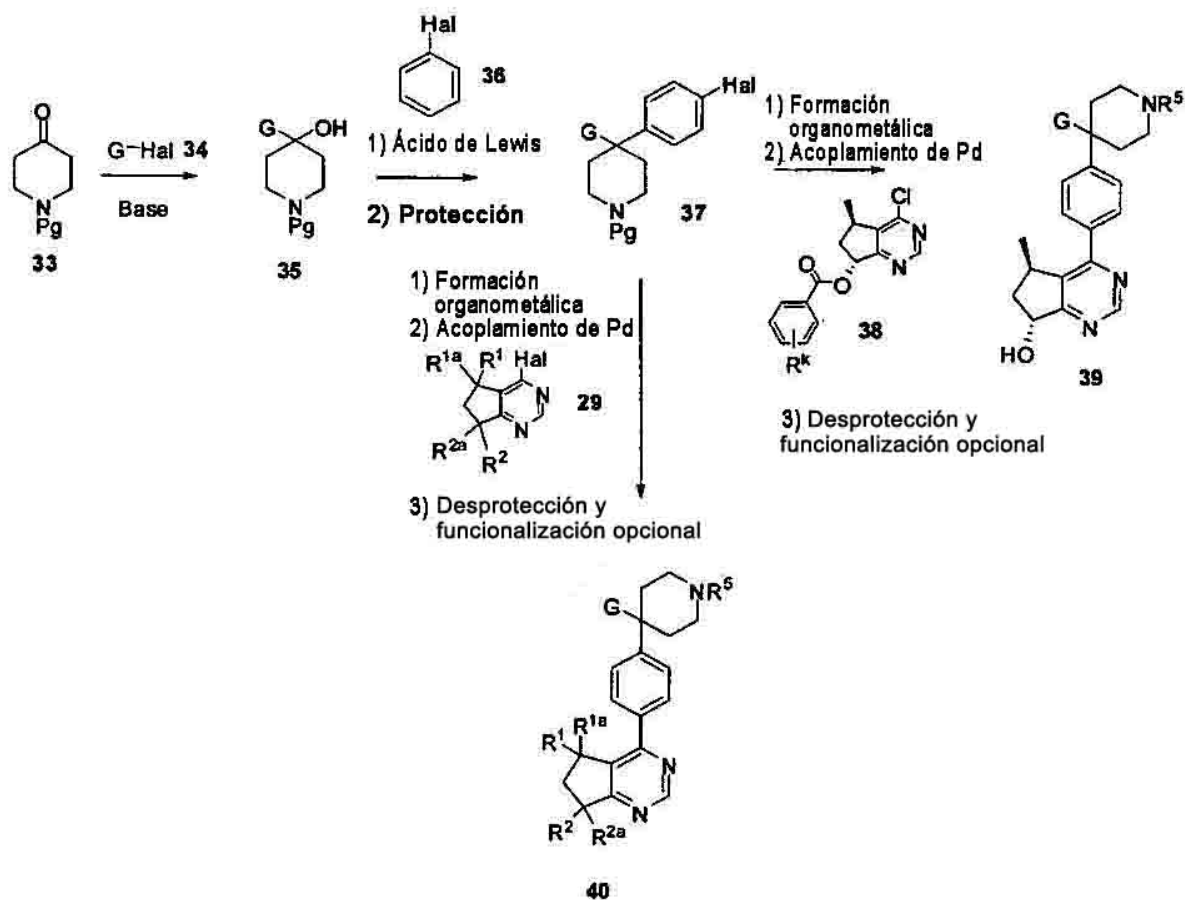
Esquema 7

5 **[0192]** El Esquema 7 muestra una forma alternativa para preparar los compuestos 26 y 28, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son como se definen en el presente documento. En este esquema, los restos de pirimidina se funcionalizan en una etapa anterior. Un acoplamiento mediado por Pd entre la halopirimidina 29, en la que Hal es Br, Cl o I, y un ácido borónico o éster 23 apropiadamente sustituido, en el que PG es un grupo protector de amina y  $R^m$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con OH o los dos grupos  $R^m$  junto con los átomos a los que están

10 unidos forman un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene un átomo de B y dos átomos de O siendo el resto átomos de carbono, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo, usando, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, seguido de la eliminación del grupo protector de benzoato (por ejemplo, LiOH en una mezcla acuosa/orgánica de disolventes a 0 °C a 50 °C), da el compuesto 30. La eliminación del grupo protector de amina (por ejemplo, para un grupo Boc, HCl/dioxano o TFA) y posterior acilación (por ejemplo, HBTU, base de Hünig) da 26.

**[0193]** Alternativamente, la reducción opcional de la olefina 30 (por ejemplo, H<sub>2</sub>-Pd/C), seguido de la eliminación del grupo protector de amina (por ejemplo, para un grupo Boc, HCl/dioxano o TFA) y posterior acilación (por ejemplo, HBTU, base de Hünig) da el compuesto 28.

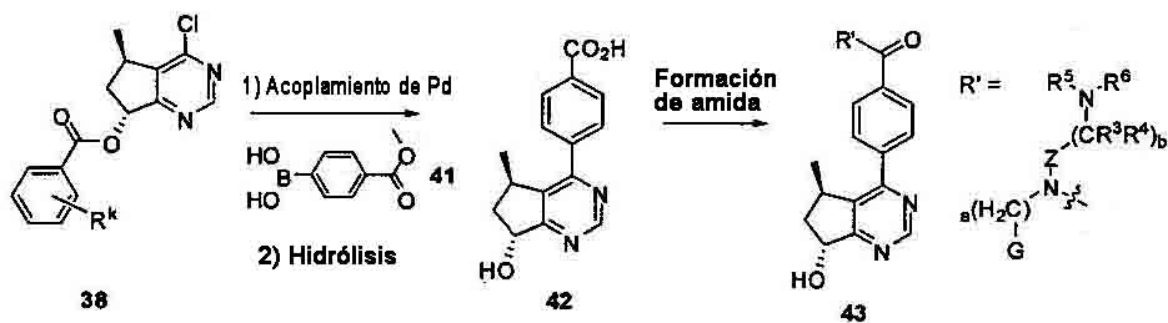
20



Esquema 8

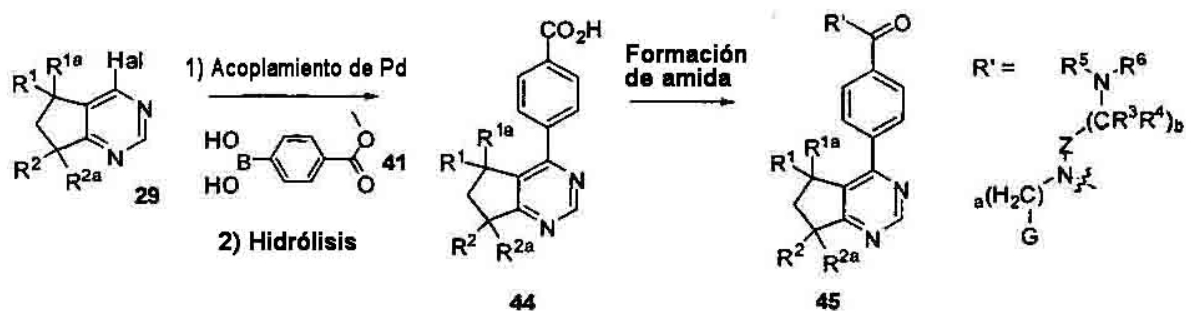
- 5 [0194] El Esquema 8 muestra un procedimiento de generación de compuestos 39 y 40, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^5$  y G son como se definen en el presente documento. Un halobenceno 34 apropiadamente sustituido, en el que Hal es Br, Cl o I, se trata con una base fuerte, tal como BuLi, t-BuLi, Mg, etc., y la adición del anión recientemente formado a la cetona del compuesto 33, en el que Pg es un grupo protector de amina, a  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  da el compuesto 35. El compuesto 35 se trata con un halobenceno 36, en el que Hal es Br, Cl o I, en presencia
- 10 de un ácido de Lewis (por ejemplo,  $\text{AlCl}_3$  a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ ) y re-protección de la amina, si fuera necesario (por ejemplo,  $\text{Boc}_2\text{O}$  para un grupo Boc), da el compuesto 37. La conversión del compuesto 37 en un organometálico apropiado (por ejemplo, tratamiento con  $\text{Sn}_2\text{Me}_6$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ; éster boronato de bispinacol,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ; o Mg) seguido de un acoplamiento mediado por Pd con el compuesto 38, en el que  $R^k$  es halógeno o  $\text{NO}_2$ , usando, por ejemplo,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso en dioxano a temperatura ambiente a reflujo, y eliminación final de la amina
- 15 (por ejemplo, HCl/dioxano para un grupo Boc) y los grupos protectores de alcohol (por ejemplo, LiOH en THF/ $\text{H}_2\text{O}$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ), da el compuesto 39.

- [0195] Alternativamente, un resto de pirimidina diferencialmente funcionalizado (por ejemplo, compuesto 29, en el que Hal es Br, Cl o I) podría usarse en las mismas etapas de acoplamiento de Pd y desprotección dando el
- 20 compuesto 40.



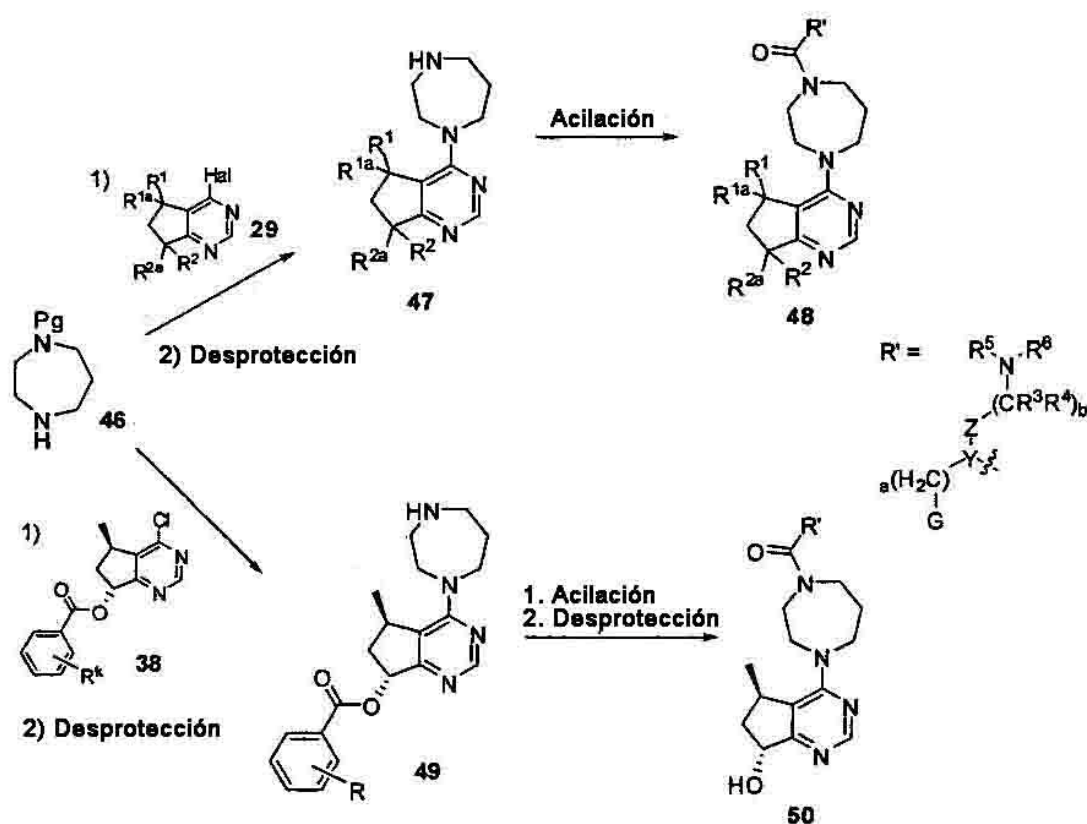
Esquema 9

5 [0196] El Esquema 9 muestra un procedimiento de preparación del compuesto 43. Un acoplamiento mediado por paladio entre el compuesto 38, en el que  $R^k$  es halógeno o  $NO_2$ , y el compuesto 41 usando, por ejemplo,  $PdCl_2(dppf)$  y  $Na_2CO_3$  acuoso en dioxano a temperatura ambiente a reflujo, seguido de saponificación de los ésteres (por ejemplo,  $LiOH$  o  $NaOH$  en THF/agua a  $0\text{ }^\circ C$  a reflujo) da el compuesto 42. El ácido nuevamente formado se trata con una amina primaria o secundaria apropiadamente sustituida bajo condiciones de acoplamiento  
10 convencionales (por ejemplo, HBTU/DIPEA/DMF) dando el compuesto 43.



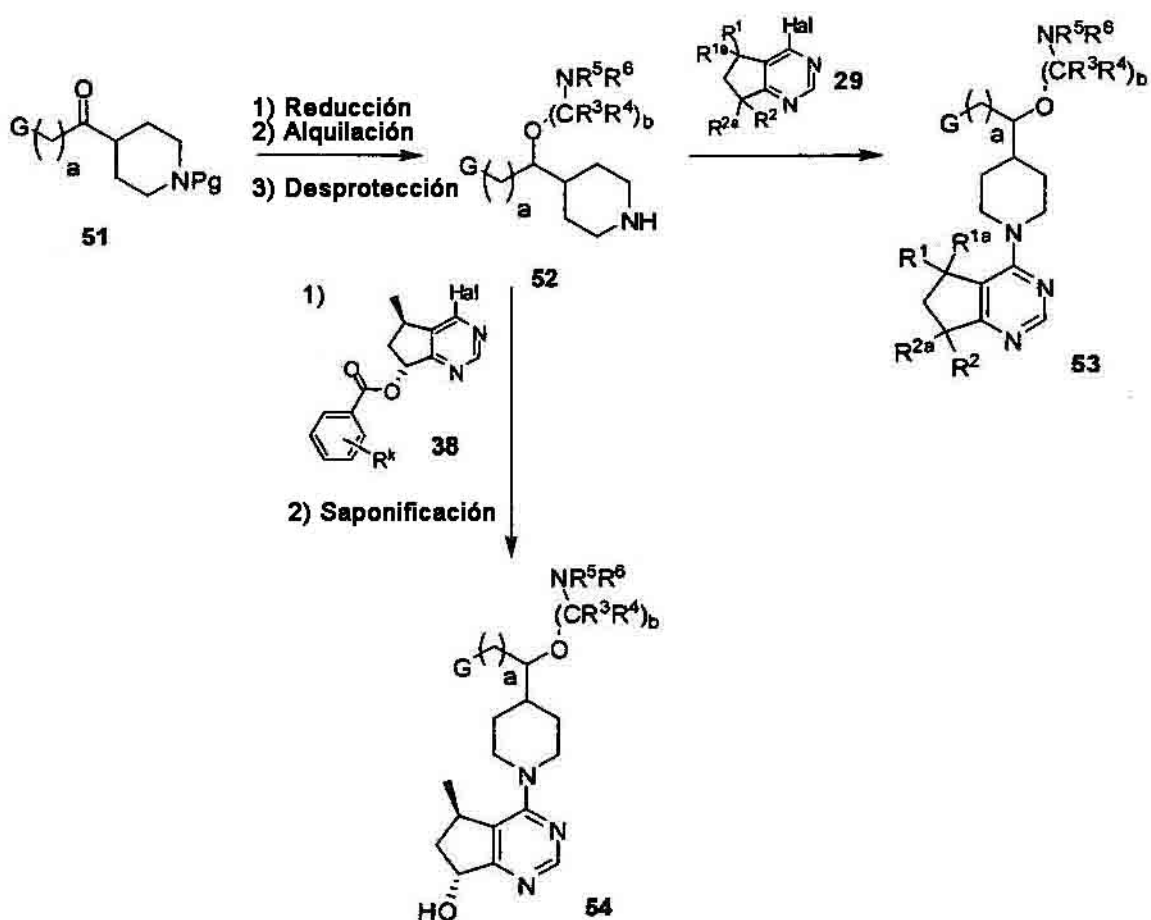
Esquema 10

15 [0197] El Esquema 10 muestra un medio de preparación del compuesto 45, en el que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son como se definen en el presente documento, con un resto pirimidina diferentemente sustituido. Un acoplamiento mediado por paladio entre el compuesto 29, en el que Hal es Br, Cl o I, y el compuesto 41 usando, por ejemplo,  $PdCl_2(dppf)$  y  $Na_2CO_3$  acuoso en dioxano a temperatura ambiente a reflujo, seguido de saponificación del éster (por  
20 ejemplo,  $LiOH$  o  $NaOH$  en THF/agua a  $0\text{ }^\circ C$  a reflujo) da el compuesto 44. El tratamiento del ácido nuevamente formado con una amina primaria o secundaria apropiadamente sustituida bajo condiciones de acoplamiento convencionales (por ejemplo, HBTU/DIPEA/DMF) da el compuesto 45.



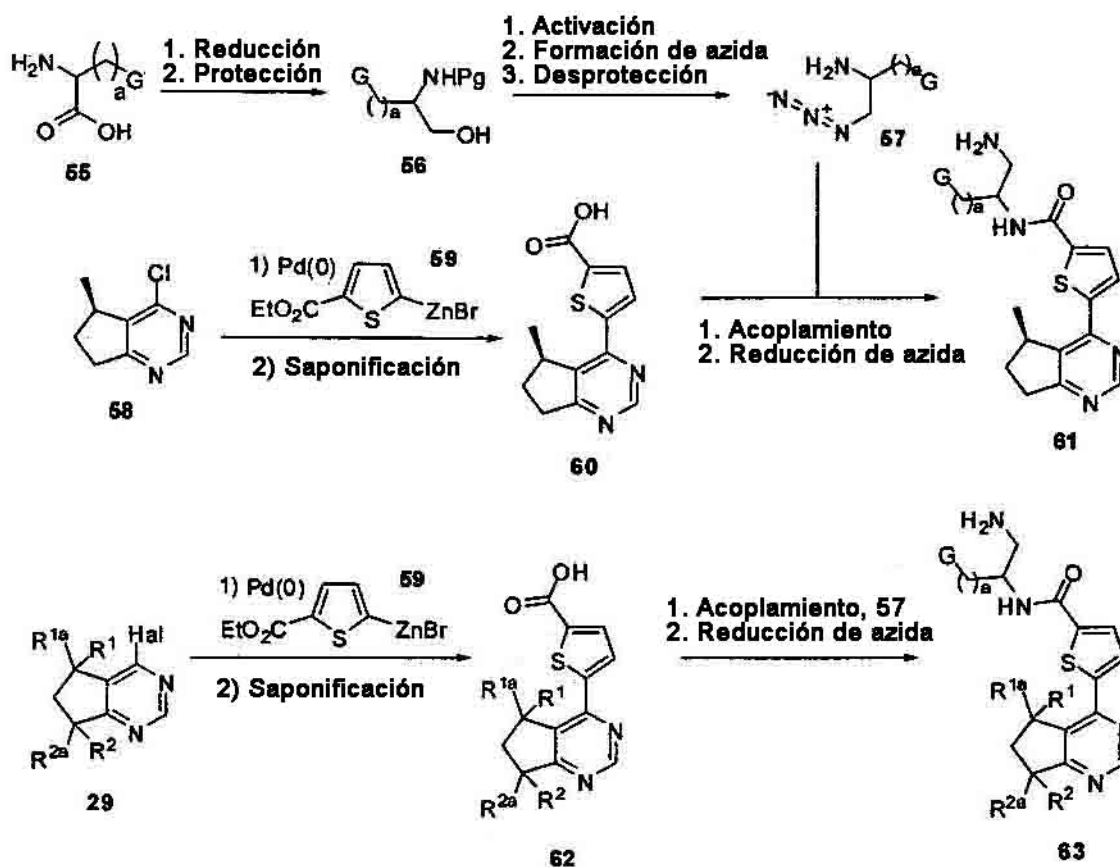
5 **[0198]** El Esquema 11 muestra un medio de generación de compuestos 48 y 50, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  y  $R^{2a}$  son como se definen en el presente documento. Una diazepina 46 apropiadamente mono-sustituida, en la que PG es un grupo protector de amina, se trata con el compuesto 29, en el que Hal es Br, Cl o I, y una base de amina terciaria (por ejemplo, base de Hünig) en un disolvente adecuado (por ejemplo, isopropanol) a temperatura ambiente a reflujo, seguido de eliminación del grupo protector de amina, usando, por ejemplo, en el caso de un grupo Boc, TFA o HCl/dioxano a 0 °C hasta temperatura ambiente dando el compuesto 47. El tratamiento del compuesto 47 con un ácido apropiadamente sustituido usando condiciones de formación de amida convencionales (por ejemplo, HBTU/DIPEA/DCM a 0 °C a reflujo) da el compuesto 48.

15 **[0199]** Alternativamente, una diazepina 46 apropiadamente mono-sustituida se trata con el compuesto 38, en el que  $R^k$  es halógeno o  $\text{NO}_2$ , y una base de amina terciaria (por ejemplo, base de Hünig) en un disolvente adecuado (por ejemplo, isopropanol) a temperatura ambiente a reflujo, seguido de eliminación del grupo protector de amina, usando, por ejemplo, en el caso de un grupo Boc, TFA o HCl/dioxano a 0 °C hasta temperatura ambiente dando el compuesto 49. El compuesto 49 se trata con un ácido apropiadamente sustituido usando condiciones de formación de amida convencionales (por ejemplo, HBTU/DIPEA/DCM a 0 °C a reflujo), seguido de saponificación del éster (por ejemplo, LiOH o NaOH en THF/agua a 0 °C a reflujo) da el compuesto 50.



Esquema 12

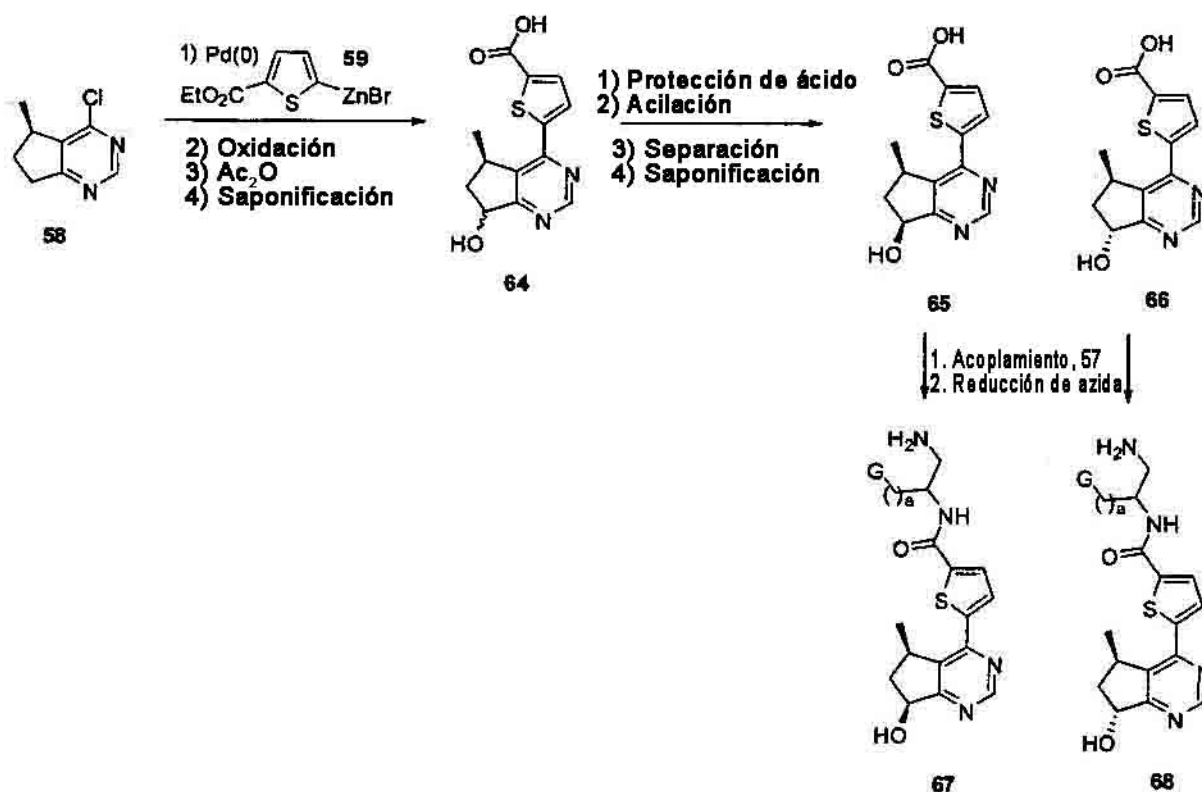
- 5 [0200] El Esquema 12 muestra un procedimiento para la formación de compuestos 53 y 54, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $G$ ,  $a$  y  $b$  son como se definen en el presente documento. El compuesto 51, en el que PG es un grupo protector de amina, se reduce usando, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$  en EtOH a 0 °C a 50 °C. El alcohol resultante se alquila entonces con una cadena lateral que contiene amina apropiada (por ejemplo,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ) usando, por ejemplo, una base tal como NaH en DMF a temperatura ambiente a 100 °C. Esto va  
10 seguido de desprotección de la piperidinamina usando, por ejemplo, en el caso de Boc, HCl/dioxano o TFA a 0 °C hasta temperatura ambiente, da el compuesto 52. El compuesto 52 puede entonces tratarse con la halopirimidina 29, en la que Hal es Br, Cl o I, y una base de amina terciaria (por ejemplo, base de Hünig) en, por ejemplo, DMF a temperatura ambiente a 140 °C dando el compuesto 53.
- 15 [0201] Alternativamente, el compuesto 52 puede tratarse con el compuesto 38, en el que Hal es Br, Cl o I y  $R^k$  es halógeno o  $\text{NO}_2$ , bajo condiciones similares, seguido de saponificación del grupo benzoilo usando, por ejemplo, LiOH en THF/agua a 0 °C a reflujo dando el compuesto 54.



Esquema 13

- 5 **[0202]** El Esquema 13 describe una ruta para preparar el compuesto 61, en el que G y a son como se definen en el presente documento. El aminoácido 55 se reduce usando, por ejemplo, LiBH<sub>4</sub> y ClSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en THF a 0 °C hasta temperatura ambiente, seguido de protección de la amina, por ejemplo, usando Boc<sub>2</sub>O, si Pg es Boc, dando el compuesto 56, en el que PG es un grupo protector de amina. La activación del alcohol 56 usando, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en DCM a -20 °C hasta temperatura ambiente, seguido de desplazamiento
- 10 con una amina protegida, tal como azida (usando, por ejemplo, azida de sodio en DMF a temperatura ambiente a 120 °C) y desprotección de la amina (por ejemplo, usando HCl/dioxano o TFA para un grupo Boc) puede dar la aminoazida 57. El compuesto 60 puede prepararse por un acoplamiento mediado por paladio entre el organocinc 59 y la cloropirimidina 58 usando, por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en THF a temperatura ambiente a reflujo, seguido de saponificación del éster dando el ácido 60. El acoplamiento del ácido 60 y la amina 57 bajo condiciones
- 15 convencionales (por ejemplo, HBTU/base de Hünig) y reducción de la azida (por ejemplo, H<sub>2</sub>-Pd/C o PPh<sub>3</sub>) puede dar el compuesto 61.

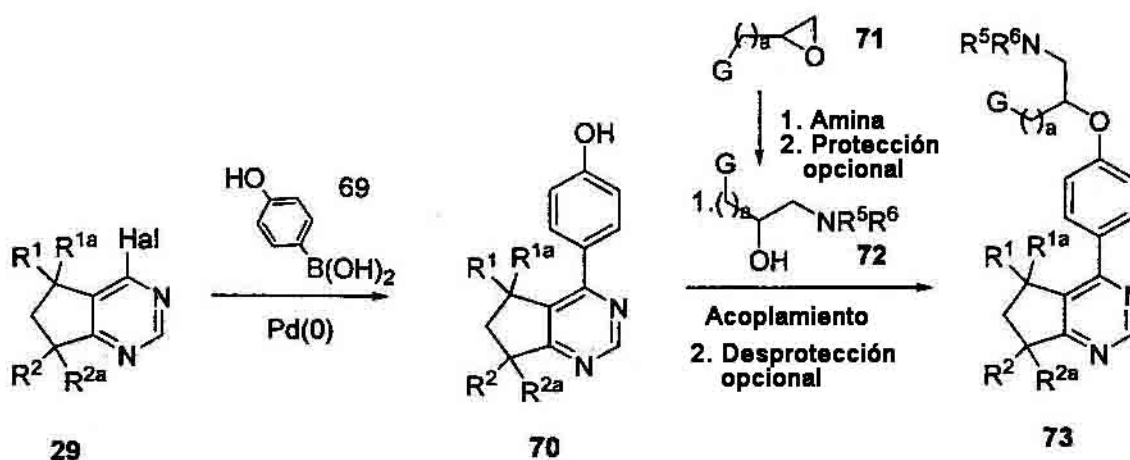
- [0203]** Alternativamente, en lugar de la cloropirimidina 58, una pirimidina 29 alternativamente sustituida, en la que Hal es Br, Cl o I y R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son como se definen en el presente documento, puede usarse usando
- 20 procedimientos similares a los de antes, seguido de saponificación, dando el compuesto 62. Un acoplamiento similar con la amina 57 y reducción de azida da entonces el compuesto 63.



Esquema 14

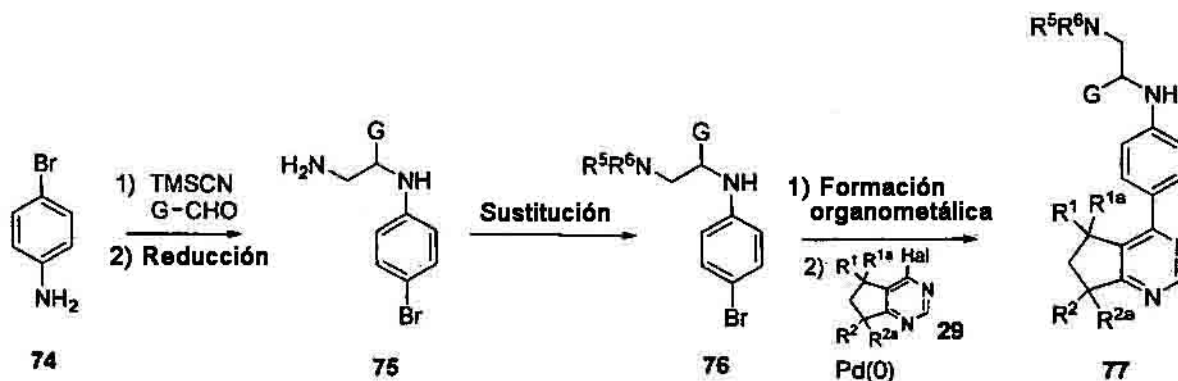
- 5 **[0204]** El Esquema 14 describe un procedimiento para la formación de compuestos 67 y 68, en los que G y a son como se definen en el presente documento. En este ejemplo, los compuestos 58 y 59 se acoplan usando condiciones mediadas por Pd como se describen en el Esquema 13. Tras esto se forma el 1-óxido de pirimidina usando, por ejemplo, m-CPBA u Oxone, seguido de acilación y transposición con anhídrido acético a mayor temperatura (por ejemplo, 50 °C a reflujo) y posterior saponificación del acetato y éster usando, por ejemplo, LiOH
- 10 en THF/agua a 0 °C a 50 °C, dando el ácido 64. La protección del ácido (por ejemplo, MeOH, trimetilsilildiazometano a -20 °C hasta temperatura ambiente) como el éster metílico, seguido de acilación del alcohol (por ejemplo, cloruro de p-nitrobenzoílo,  $\text{NEt}_3$  en DCM a -20 °C a reflujo) para facilitar la separación, separación (por ejemplo cromatografía o recristalización) y saponificación del benzoato y ésteres metílicos (usando, por ejemplo, LiOH en THF/agua a 0 °C a 50 °C) da ambos compuestos 65 y 66. Éstos puede acoplarse con la aminoazida 57 usando
- 15 condiciones de formación de amida convencionales (por ejemplo, HBTU, base de Hünig, DCM a -20 °C a reflujo), seguido de reducción de la azida (por ejemplo,  $\text{H}_2$ -Pd/C o  $\text{PPh}_3$ ) dando los compuestos 67 y 68.

- [0205]** Formas opcionalmente sustituidas de los compuestos 67 y 68 pueden prepararse sustituyendo la cloropirimidina 58 en el Esquema 14 con la halopirimidina 11 opcionalmente sustituida, o realizando las
- 20 transformaciones descritas en el Esquema 17.



Esquema 15

- 5 [0206] El Esquema 15 describe la preparación de los compuestos 73, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, G y a son como se definen en el presente documento. Una reacción mediada por Pd entre la halopirimidina 29, en la que Hal es Br, Cl o I, y el ácido borónico 69 usando, por ejemplo, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso en isopropanol a temperatura ambiente a reflujo, da el fenol 70. El compuesto 72 se prepara por la apertura mediada por amina del epóxido 71, seguido de protección de la amina (por ejemplo, Boc<sub>2</sub>O) si la amina resultante es primaria o secundaria.
- 10 El acoplamiento del compuesto 72 con el compuesto 70 bajo, por ejemplo, condiciones de Mitsunobu (por ejemplo, dietilazodicarboxilato y PPh<sub>3</sub> a -40 ° a 5 °C, seguido de calentamiento a temperaturas de hasta 50 °C) y desprotección opcional, si se requiere (por ejemplo, HCl/dioxano o TFA para un grupo Boc), da el compuesto 73.

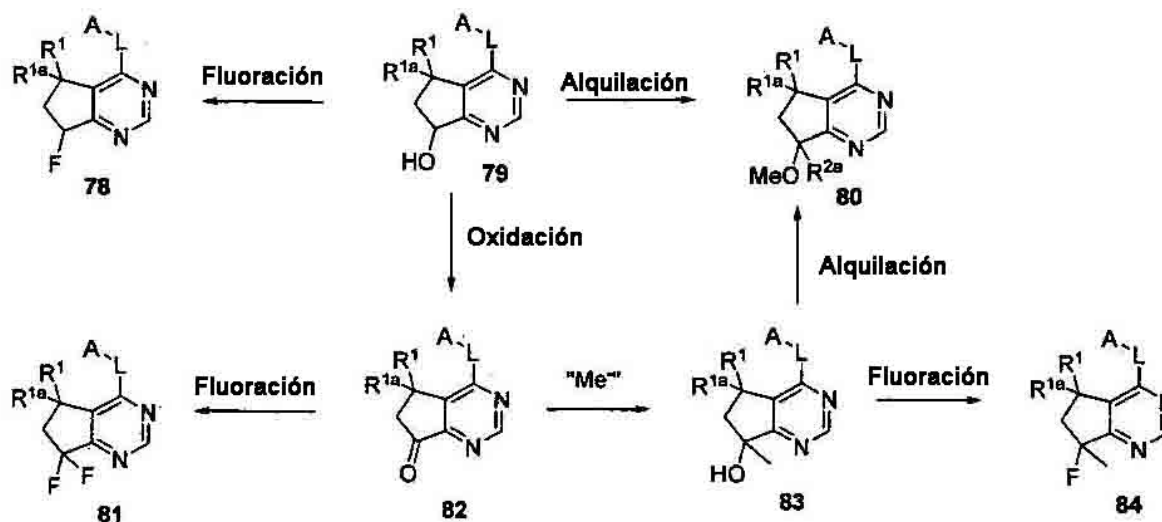


Esquema 16

- [0207] El Esquema 16 describe la preparación de compuestos 77, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y G son como se definen en el presente documento. La anilina 74 se trata con TMS-CN y un aldehído en presencia de un ácido, tal como ácido sulfámico, en un disolvente prótico, tal como MeOH, a 0 °C a 50 °C, seguido de reducción del nitrilo resultante, usando, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub> a -78 °C hasta temperatura ambiente en THF, da el compuesto 75. La alquilación de la amina (por ejemplo, haluro de alquilo y base, tal como NaH) o aminación reductora usando un aldehído o cetona adecuado en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, a 0 °C a 50 °C, da el compuesto 76. El compuesto 76 puede entonces convertirse en un reactivo organometálico apropiado mediante tratamiento con, por ejemplo, un borano, PdCl<sub>2</sub>(dppf) y KOAc en DMSO, Sn<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>6</sub> y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o alternativamente una forma activada de Mg o Zn. Este reactivo organometálico puede entonces acoplarse con la halopirimidina 29, en la que Hal es Br, Cl o I, usando una reacción mediada por paladio (por ejemplo, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso en, por ejemplo, isopropanol a temperatura ambiente a reflujo) da el compuesto 77.

15

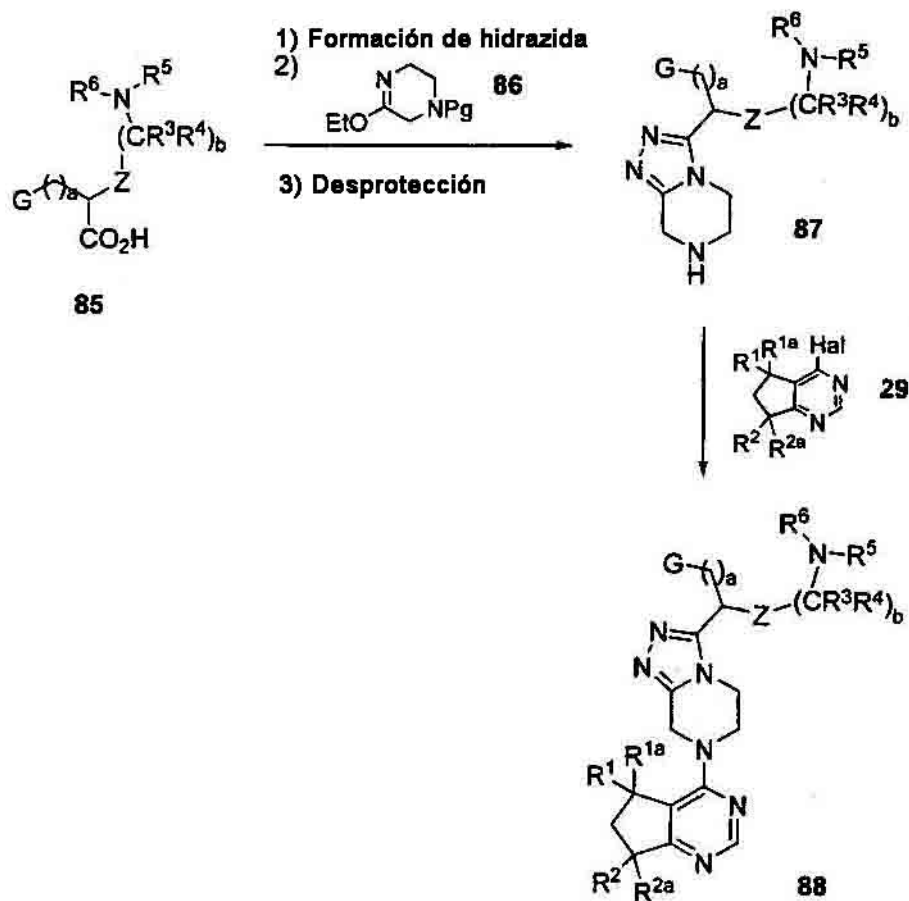




Esquema 17

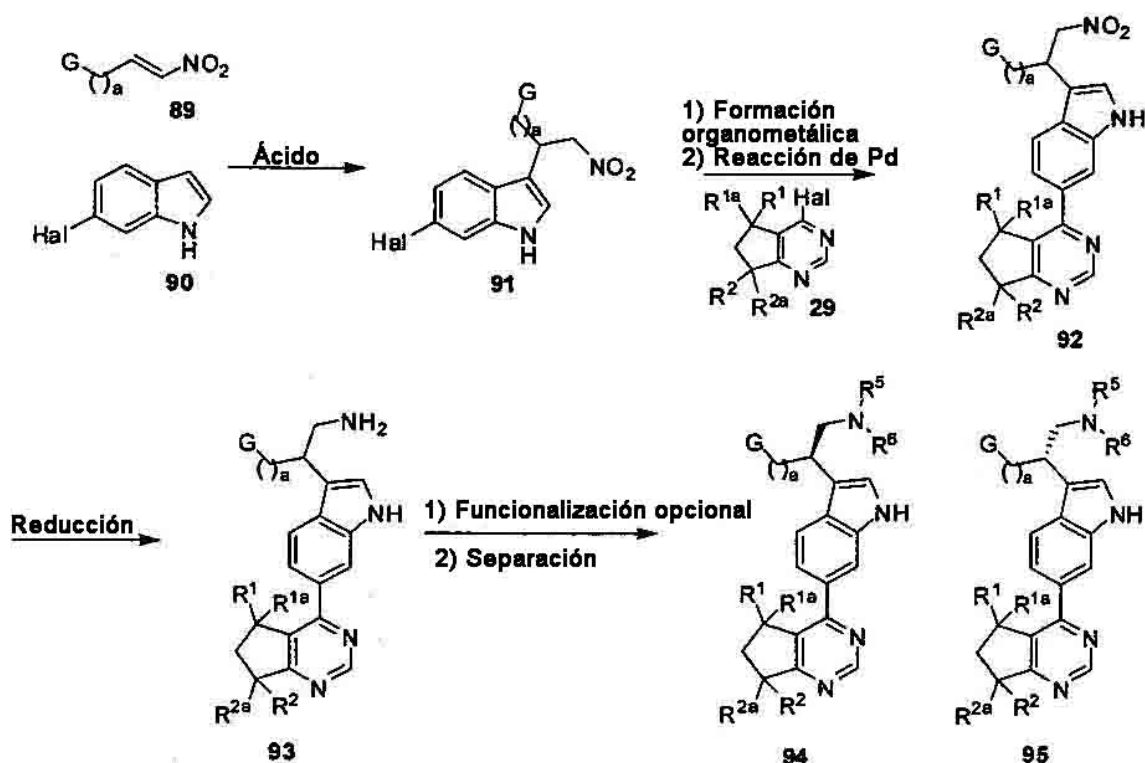
5

[0208] El Esquema 17 muestra un procedimiento general para la funcionalización del grupo hidroxilo del compuesto 79, en el que A, L, R<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> son como se definen en el presente documento, proporcionando grupos R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> alternativos. El alcohol 79 puede convertirse en un grupo flúor 78 mediante tratamiento con un agente de fluoración tal como, por ejemplo, DAST. Alternativamente, el alcohol 79 puede alquilarse (por ejemplo, un agente de metilación tal como MeI y una base fuerte tal como NaI) dando el análogo de metoxi 80 (en este caso, R<sup>2a</sup> es hidrógeno). Alternativamente, el compuesto 79 puede oxidarse (por ejemplo, condiciones similares a Swern) proporcionando la cetona 82, que a su vez podría tratarse con un agente de fluoración tal como DAST o Deoxo-Fluor, en un disolvente apropiado, tal como DCM o cloroformo, dando el análogo de difluoro geminal 81. La cetona 82 también podría tratarse con un nucleófilo organometálico apropiado, tal como MeMgBr o MeLi, para generar el alcohol terciario 83. Éste puede fluorarse o metilarse adicionalmente como se ha descrito anteriormente dando los compuestos 84 y 80 (en este caso, R<sup>2a</sup> es metilo), respectivamente. El Esquema 17 generalmente se aplicará a compuestos de fórmula I y productos intermedios de los mismos, en los que R<sup>2</sup> es OH y R<sup>2a</sup> es hidrógeno.



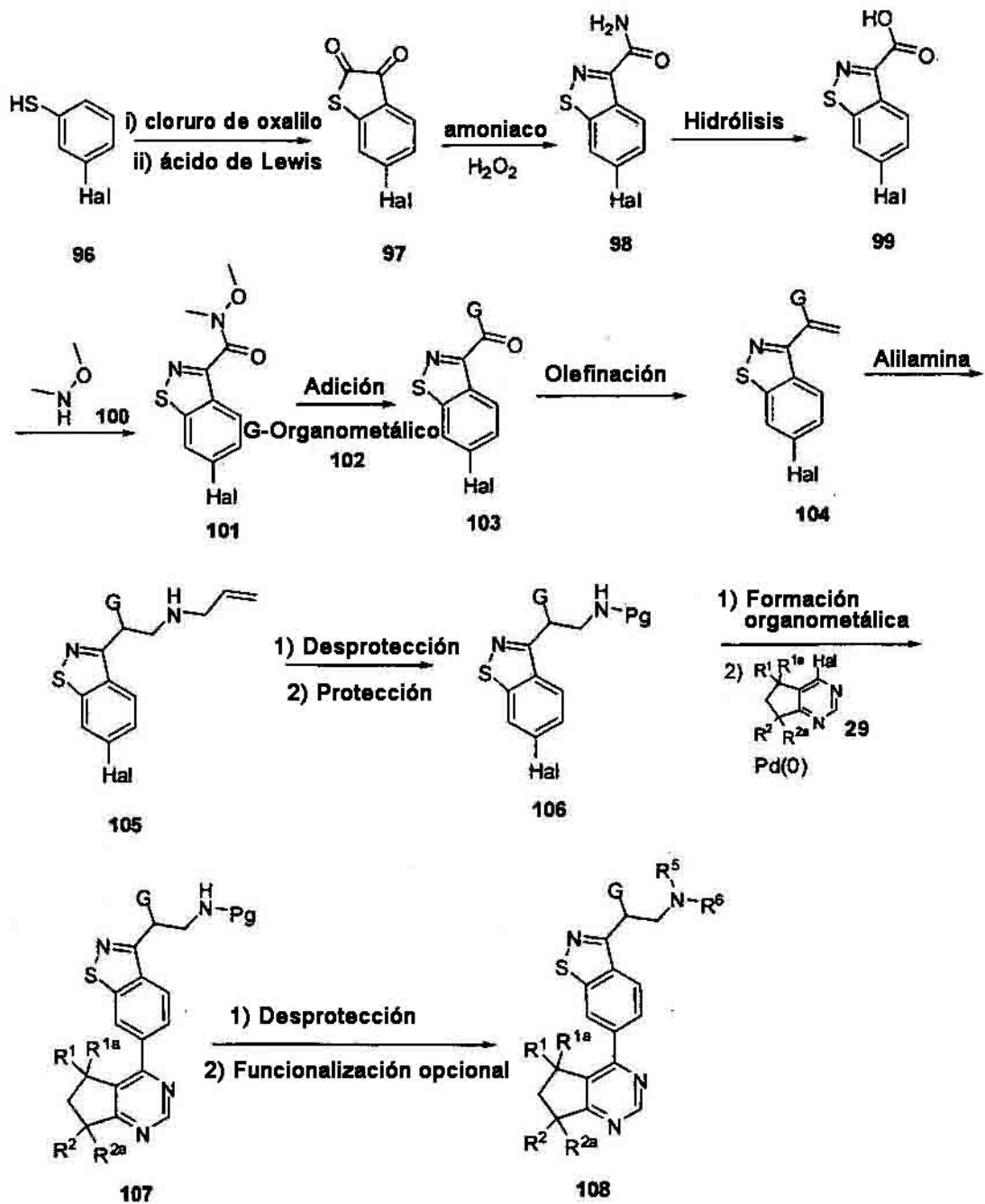
Esquema 18

- 5 [0209] El Esquema 18 describe un procedimiento para preparar el compuesto 88, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, G, Z, a, y b son como se definen en el presente documento. El ácido 85 se convierte en la hidrazida mediante tratamiento con, por ejemplo, hidracina bajo condiciones de acoplamiento de amida convencionales (por ejemplo, 1,1-carbonildiimidazol), seguido de condensación con el compuesto 86, en el que PG es un grupo protector de amina, a temperatura ambiente a 150 °C y eliminación del grupo protector (por ejemplo, si Pg es Boc, el uso de HCl/dioxano o TFA) dando el compuesto 87. El compuesto 87 se trata con el compuesto 29, en el que Hal es Br, Cl o I, en presencia de una base (por ejemplo, NEt<sub>3</sub>, base de Hünig, etc.) a temperatura ambiente a 200 °C, opcionalmente en un recipiente cerrado con o sin ayuda de microondas, puede dar el compuesto 88.



Esquema 19

- 5 **[0210]** El Esquema 19 muestra un esquema general para la síntesis de compuestos 94 y 95, en los que  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , G y a son como se definen en el presente documento. Una reacción de Michael entre los compuestos 89 y 90, en los que Hal es Br, Cl o I, en presencia de un ácido (por ejemplo, un ácido prótico tal como  $H_2SO_4$  concentrado catalítico) da el compuesto 91. Este haloindol 91 puede convertirse en un organometálico (por ejemplo, tratamiento con  $Sn_2(CH_3)_6$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ ; éster boronato de bispinacol,  $Pd(dppf)Cl_2$ ; o Mg activado), seguido
- 10 de un acoplamiento mediado por Pd con el compuesto 29 usando, por ejemplo,  $PdCl_2(PPh_3)_2$  y  $Na_2CO_3$  acuoso en dioxano a temperatura ambiente a reflujo para un acoplamiento de Suzuki, o  $Ph(PPh_3)_4$  en tolueno a temperatura ambiente a reflujo para un acoplamiento de Stille, da el compuesto 92. La reducción del grupo nitro en 92 usando, por ejemplo,  $Fe/AcOH$  o hidrogenación bajo un catalizador de  $PtO_2$  da la amina primaria 93. La funcionalización opcional de esta amina (por ejemplo, aminación reductora, alquilación, etc.) seguido de la separación de los dos
- 15 diaestereómeros da entonces los compuestos 94 y 95.



Esquema 20

5 [0211] El Esquema 20 describe la preparaci3n del compuesto 108, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{G}$  son como se definen en el presente documento. La acilaci3n de 96, en el que Hal es Br, Cl o I, con cloruro de oxalilo, seguido de tratamiento del cloruro de \acute{a}cido resultante con un \acute{a}cido de Lewis, tal como  $\text{AlCl}_3$ , da el compuesto 97, que puede entonces tratarse con hidr3xido de amonio acuoso y un oxidante, tal como per3xido de hidr3geno, para proporcionar la amida primaria 98. La hidr3lisis de la amida 98 con una base, por ejemplo,  $\text{NaOH}$ , da el \acute{a}cido 10 carbox\cdots

con N,O-dimetilhidroxilamina bajo condiciones de acoplamiento convencionales (por ejemplo, HBTU, DIEA) para producir la amida 101. El compuesto 101 puede reaccionar con el compuesto 102, que es un reactivo de Grignard, cinc o un anión litio, para producir la cetona 103. Una reacción de olefinación del compuesto 103 (por ejemplo, con bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base (por ejemplo, NaH, KOBut o  $\text{NaN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$ ) conduce a la olefina 104, que se hace reaccionar con alilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo DMF, dando el compuesto 105. La eliminación del grupo alilo, por ejemplo, mediante tratamiento con 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , seguido de reprotcción de la amina libre con un grupo protector de amina apropiado, por ejemplo, Boc, usando  $\text{Boc}_2\text{O}$ , da el compuesto 106, en el que PG es un grupo protector de amina. El compuesto 106 puede entonces convertirse en un reactivo organometálico apropiado mediante tratamiento con, por ejemplo, un borano,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y KOAc en DMF,  $\text{Sn}_2(\text{CH}_3)_6$  y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o alternativamente una forma activada de Mg o Zn. Este reactivo organometálico puede entonces acoplarse con la halopirimidina 29, en la que Hal es Br, Cl o I, usando una reacción mediada por paladio (por ejemplo,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso en, por ejemplo, DMF a temperatura ambiente a reflujo) dando el compuesto 107. La eliminación de grupos protectores seguido de funcionalización final de la amina libre sin proteger (por ejemplo, alquilación o aminación reductora para introducir nuevos sustituyentes) da lugar al compuesto final 108. Estos análogos pueden entonces someterse a técnicas de separación dando los diaestereómeros individuales.

**[0212]** En la preparación de compuestos de fórmula I puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de productos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados (NH-PG) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, Boc, benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

#### PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

**[0213]** Puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) al grado deseado de homogeneidad por las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos que incluyen, por ejemplo: procedimientos y aparatos de cromatografía en fase inversa y fase normal; de exclusión por tamaño; de intercambio iónico; líquida de alta, media y baja presión; cromatografía analítica a pequeña escala; en lecho en movimiento simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, además de técnicas de cromatografía de capa fina a pequeña escala y ultrarrápida. Un experto en la materia aplicará técnicas lo más probablemente para lograr la separación deseada.

**[0214]** Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse en sus diaestereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse usando una columna de HPLC quiral.

**[0215]** Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como formación de diaestereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302). Mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier procedimiento adecuado, que incluyen: (1) formación de sales diaestereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereoméricos con reactivos derivatizantes quirales, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York: (1993).

**[0216]** Bajo el procedimiento (1), sales diaestereoméricas pueden formarse haciendo reaccionar bases quirales enantioméricamente puras como brucina, quinina, efedrina, estrichnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina)

y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diaestereoméricas pueden ser inducidas para separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede producir formación de las sales diaestereoméricas.

**[0217]** Alternativamente, por el procedimiento (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diaestereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros tales como derivados de mentilo, seguido de la separación de los diaestereómeros y la hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales tales como un éster de mentilo, por ejemplo, clorformiato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la presencia de los dos enantiómeros o diaestereómeros atropisoméricos. Diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111).

**[0218]** Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos tal como rotación óptica y dicroísmo circular.

#### 25 ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

**[0219]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por cualquier vía conveniente apropiada para la afección que va a tratarse. Vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

**[0220]** Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, esprays, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga y adicionalmente agentes activos. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

**[0221]** Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Vehículos y excipientes adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Howard C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (8ª ed. 2004); Alfonso R. Gennaro y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed. 2000); y Raymond C. Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª ed. 2005). Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, perfumantes, aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

**[0222]** Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE LA INVENCION

**[0223]** En el presente documento se describen procedimientos para tratar o prevenir enfermedad o afección

administrando uno o más compuestos descritos en el presente documento, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un procedimiento, un paciente humano se trata con un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad para inhibir detectablemente la actividad de AKT.

5

**[0224]** En otro procedimiento descrito en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad hiperproliferativa en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al mamífero.

10 **[0225]** En otro procedimiento descrito en el presente documento, un procedimiento para tratar o prevenir cáncer en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, en el que el procedimiento comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El cáncer está seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de no células pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma sin diferenciar, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y vías biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, Hodgkin y leucemia. En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

**[0226]** En otro procedimiento descrito en el presente documento, un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno modulado por AKT, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de tales enfermedades y trastornos incluyen, pero no se limitan a, (1) Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón: carcinoma broncogénico (célula escamosa, célula pequeña no diferenciada, célula grande no diferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmón de células no pequeñas, pulmón de células pequeñas; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomyoma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitorias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes malignas, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma del cuello uterino, displasia del cuello uterino pre-tumor), ovario (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células 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 botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma)); (9) Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos (lunares), lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; (12) Mama: mama metastásica; adenocarcinoma de mama;

(13) Colon; (14) Cavidad bucal; (15) Leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros que incluyen enfermedad metastásica resistente al tratamiento; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Vacaden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

5 **[0227]** Los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento también pueden usarse para tratar enfermedades y afecciones tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular senil, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis por injerto venoso, estenosis por injerto protésico peri-anastomótico, 10 hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de lesión neurológica debido a reparación de tejido, formación de tejido cicatricial (y puede ayudar en la cicatrización), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, particularmente infecciones bacterianas, virales, retrovirales o parasitarias (por apoptosis creciente), enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

15

**[0228]** En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. Opcionalmente, el cáncer está seleccionado de carcinoma, linfoma, 20 blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Más ejemplos particulares de tales cánceres incluyen cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("CPCNP"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de 25 estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, cáncer de piel, que incluye melanoma, además de cáncer de cabeza y cuello.

30

#### TERAPIA DE COMBINACIÓN

**[0229]** Los compuestos descritos en el presente documento y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el 35 tratamiento. Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un compuesto antiinflamatorio que funciona por un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de la presente invención de forma que no se afecten adversamente entre sí. Tales moléculas están adecuadamente presentes en combinación en cantidades que 40 son eficaces para el fin previsto. Los compuestos pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

#### 45 **EJEMPLOS**

**[0230]** Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un procedimiento de puesta en práctica de la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse 50 fácilmente para preparar varios otros compuestos de la invención como se define en la reivindicación 1. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse satisfactoriamente por modificaciones evidentes para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de aquellos descritos y/o haciendo modificaciones rutinarias de condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras 55 reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

**[0231]** En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se compraron de proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich,



Alfa Aesar o TCI, y se usaron sin más purificación, a menos que se indique lo contrario.

**[0232]** Las reacciones expuestas más adelante se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca de otro modo) en disolventes anhidros, y los 5 matraces de reacción se dotaron normalmente de tapón de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó en caliente.

**[0233]** La cromatografía en columna se hizo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho SepPak de sílice (Waters) (a menos que se establezca de otro 10 modo). Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se obtuvieron como disoluciones de CDCl<sub>3</sub> [usando cloroformo (7,25 ppm) como patrón de referencia], d<sub>6</sub>-DMSO [usando DMSO (2,50 ppm) como patrón de referencia], CH<sub>3</sub>OD [usando metanol (3,31 ppm) como patrón de referencia] o d<sub>6</sub>-acetona [usando acetona (2,05 ppm) como patrón de referencia] (informadas en ppm). Alternativamente, puede usarse tetrametilsilano como patrón de referencia interno (0,00 ppm). Cuando se informan 15 multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se informan en hercios (Hz).

### Ejemplo A

20

#### Ensayo de quinasas AKT-1

**[0234]** La actividad de los compuestos descritos en la presente invención como se define en la reivindicación 1 puede determinarse por el siguiente ensayo de quinasas, que mide la fosforilación de un péptido 25 fluorescentemente marcado por AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa por polarización fluorescente usando un kit IMAP comercialmente disponible.

**[0235]** Los materiales del ensayo se obtienen de un kit IMAP AKT Assay Bulk, producto nº R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un tampón de reacción IMAP (5x). El tampón de 30 reacción IMAP 1x contuvo Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0,1% de BSA, 0,05% de NaN<sub>3</sub>. DTT se añade rutinariamente a una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de uso. También está incluido tampón de unión IMAP (5x) y reactivo de unión IMAP. La disolución de unión se prepara como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1x tampón de unión IMAP.

35 **[0236]** El sustrato de AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Se prepara una disolución madre de 20 µM en 1x tampón de reacción IMAP.

**[0237]** Las placas usadas incluyen Costar 3657 (de 382 pocillos hecha de polipropileno y que tiene un fondo en v blanco) que se usa para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla de compuesto-ATP. La placa de 40 ensayo es Packard ProxiPlate™-384 F.

**[0238]** La AKT-1 usada se prepara a partir AKT-1 recombinante humana de longitud completa que se activa con PDK1 y MAP quinasa 2.

45 **[0239]** Para realizar el ensayo se preparan disoluciones madre de los compuestos a 10 mM en sulfóxido de dimetilo ("DMSO"). La disoluciones madre y el compuesto de control se diluyen seriadamente 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl de compuesto + 10 µl de DMSO) para dar series de 50x de dilución con respecto al intervalo de dosificación deseado. A continuación, alícuotas de 2,1 µl de los compuestos en DMSO se transfieren a una placa 50 Costar 3657 que contiene 50 µl de ATP 10,4 µM en 1x tampón de reacción IMAP que contiene DTT 1 mM. Después de la mezcla, alícuotas de 2,5 µl se transfieren a una placa ProxiPlate™-384 F.

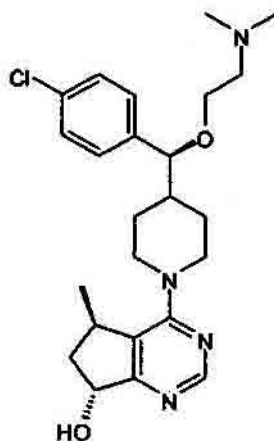
**[0240]** El ensayo se inicia mediante la adición de alícuotas de 2,5 µl de una disolución que contiene 200 nM de sustrato de péptido fluorescentemente marcado y AKT-1 4 nM. La placa se centrifuga durante 1 minuto a 1000 g y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactiva entonces mediante la adición de 15 55 µl de disolución de unión, se centrifuga de nuevo y se incuba durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente antes de leer en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir polarización de fluorescencia.

**[0241]** Se probaron compuestos representativos en el ensayo anterior y se encontró que tenían valores de

Cl<sub>50</sub> inferiores a 10 µM.

### Ejemplo 1

5 [0242]



10 (5R,7R)-4-((S)-((4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

[0243] Etapa 1: Se disolvió 4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,63 g, 11,2 mmoles) en etanol (100 ml), luego se añadió tetrahidroborato de sodio (424 mg, 112 mmoles) a esta disolución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando 4-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,46 g, 94%), que se usó en la siguiente etapa directamente. *m/z* 326 (MH<sup>+</sup>)

20 [0244] Etapa 2: A una disolución de 4-((4-clorofenil)(hidroxil)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,25 g, 3,84 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió dispersión al 60% en peso/peso de hidruro de sodio sobre aceite mineral (384 mg, 9,59 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (608 mg, 4,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con 10% de LiCl en agua (2 x 50 ml) seguido de agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando 4-((4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo que se purificó por HPLC de fase inversa seguido de separación en enantiómeros por CFS. (253 mg y 246 mg, 33%) *m/z* : 397 (MH<sup>+</sup>)

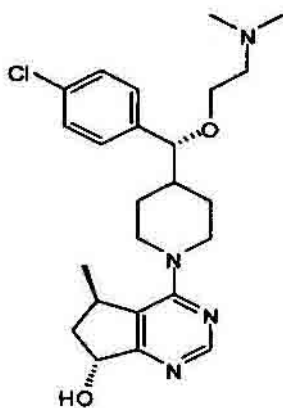
30 [0245] Etapa 3: A una disolución de 4-((4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (156 mg, 0,39 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió una disolución de HCl 4 N sobre dioxano (1 ml, 4,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se eliminó y la (S)-2-((4-clorofenil)(piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetiletanamina se usó en la siguiente etapa sin más purificación. *m/z* : 297 (MH<sup>+</sup>)

35 [0246] Etapa 4: A una disolución de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (65 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml) y agua (1 ml) a 0 °C se añadió hidróxido de litio (19 mg, 0,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El THF se eliminó y se añadió agua (5 ml). El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se diluyó con 1-butanol (2 ml) y se añadió (S)-2-((4-clorofenil)(piperidin-4-

il)metoxi)-N,N-dimetiletanamina en bruto, seguido de DIPEA (0,39 ml, 2,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C y se agitó durante 4 h. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0% - 6% de NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH / DCM) dando (5R,7R)-4-(4((S)-(4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol como una espuma (78 mg, 98%). *m/z*: 445 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>): 9,33 (s a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,34 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,45-3,04 (m, 7H), 2,81-2,75 (m, 6H), 2,13-2,00 (m, 4H), 1,39-1,70 (m, 3H), 1,11 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

## 10 Ejemplo 2

[0247]



15

(5R,7R)-4-(4-((R)-(4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

[0248] A una disolución de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (65 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml) y agua (1 ml) a 0 °C se añadió hidróxido de litio (19 mg, 0,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El THF se eliminó y se añadió agua (5 ml). El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se diluyó con 1-butanol (2 ml) y se añadió (R)-2-((4-clorofenil)(piperidin-4-il)metoxi)-N,N-dimetiletanamina en bruto seguido de DIPEA (0,39 ml, 2,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C y se agitó durante 4 h. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0% - 6% de NH<sub>3</sub> 2 N en MeOH / DCM) dando (5R,7R)-4-(4-((R)-(4-clorofenil)(2-(dimetilamino)etoxi)metil)piperidin-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol como una espuma blanca (78 mg, 98%). *m/z*: 445 (M<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9,46 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,58-3,24 (m, 6H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 6H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,36-1,21 (m, 3H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

## Ejemplo 3

35

[0249]



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

5

**[0250]** Etapa 1: Se añadieron (R)-(+)-pulegona (76,12 g, 0,5 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml) a un matraz redondo de 1 l. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota bromo (25,62 ml, 0,5 mmoles) durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se añadió cuidadosamente a NaOEt (21%, 412 ml, 1,11 mmoles) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se añadieron 5% de HCl (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 X 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se añadió a una disolución caliente de clorhidrato de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml). Entonces se añadió etanol hirviendo (300 ml) dando una disolución transparente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con agua (1 l) y éter (300 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2 X 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó por destilación a vacío (73-76 °C a 0,8 mm de Hg) dando 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (63 g, 64%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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).

**[0251]** Etapa 2: Se enfrió 2-metil-5-(propan-2-ilideno)ciclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (24 g, 0,122 moles) en acetato de etilo (100 ml) a -68 °C con nieve carbónica/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (5-7 ft<sup>3</sup>h<sup>-1</sup> de O<sub>2</sub>) 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 el residuo se disolvió en ácido acético (150 ml) y se enfrió por agua con hielo. Luego se añadió polvo de cinc (45 g). La disolución se agitó durante 30 minutos y luego se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 l) y NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con éter (3 X 200 ml). La fase orgánica se combinó, se lavó con agua, se secó y se concentró proporcionando 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 96%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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).

**[0252]** Etapa 3: Se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmoles) en agua (60 ml) a una disolución de una mezcla de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo (20 g, 117,5 mmoles) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmoles) en etanol (100 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas. Después de enfriarse, el disolvente se eliminó y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo luego con DCM (3 X 150 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) dando (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). EM (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 183.

**[0253]** Etapa 4: Se añadieron níquel Raney (15 g) y NH<sub>4</sub>OH (20 ml) a una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmoles) en agua destilada (100 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró proporcionando (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). EM (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 151.

**[0254]** Las etapas 5 y 6 describen una síntesis alternativa de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol a partir de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo.

**[0255]** Etapa 5: Se añadió acetato de amonio (240 g, 3110 mmoles) a una disolución de 2-metil-5-

oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106 g, 623 mmoles) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual se había completado como se ha determinado por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O, una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97%) como un aceite. EM/CL (APCI+) m/z 170 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0256]** Etapa 6: Una disolución que contiene 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,6 g, 955 mmoles) y formiato de amonio (90,3 g, 1433 mmoles) en formamida (303,5 ml, 7640 mmoles) se calentó a una temperatura interna de 150 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un matraz de una sola boca de 2 l. La formamida en exceso se eliminó luego por destilación a alto vacío. Una vez se había detenido la aparición de formamida, el aceite restante en el matraz balón se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 X 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta disolución se añadió usando un embudo de decantación a una disolución con agitación de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter frente a disolución de DCM), haciendo que se formara algo de precipitado. Este precipitado se eliminó por filtración a través de un embudo de fritada media que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró, la trituración del éter se repitió dos veces más y luego se secó sobre una línea de alto vacío dando (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,2 g, rendimiento del 65,0%) como un sólido pastoso. EM/CL (APCI-) m/z 149,2.

**[0257]** Etapa 7: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,6 mmoles) en POCl<sub>3</sub> (20 ml) se sometió a reflujo durante 5 minutos. El POCl<sub>3</sub> en exceso se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La mezcla se añadió luego a una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 X 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo dando (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 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).

**[0258]** Etapa 8: Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10 mg, 0,09 mmoles) a una disolución desgasificada de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (300 mg, 1,78 mmoles) y una disolución 0,5 M de bromuro de 5-etoxicarbonil-2-tienilcinc en THF (3,6 ml, 1,78 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (10 ml). Se añadió agua (5 ml) y se formó un precipitado y se filtró. El sólido se lavó con más éter dietílico y el filtrado se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (0% - 75% de EtOAc /hexanos) dando 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de (R)-etilo como un aceite (400 mg, 78%). m/z: 289 (MH<sup>+</sup>), RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8,95 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 4,39 (dq, 2H, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz), 3,77 (quint., 1H, J = 7,2 Hz), 3,23-1,14 (m, 1H), 3,001-2,95 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,40 (dt, 3H, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz), 1,29 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

**[0259]** Etapa 9: Una disolución 1 N de hidróxido sódico en agua (2,4 ml) se añadió a una disolución de 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de (R)-etilo (236 mg, 0,818 mmoles) en etanol (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. Se añadió agua (5 ml) y la disolución se acidificó con HCl 1 N (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El ácido (R)-5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico resultante se usó sin más purificación. m/z: 261 (MH<sup>+</sup>).

**[0260]** Etapa 10: Una disolución de tetrahidrobórato de litio (190 mg, 8,50 mmoles) en THF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,2 ml, 17 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y luego volvió a 0 °C. Luego se añadió ácido (S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propanoico (1,00 g, 4,27 mmoles). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió por la lenta adición de metanol (1 ml), seguido de una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (4,2 ml, 8,54 mmoles). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La suspensión se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 X 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron proporcionando (S)-2-amino-3-(2,4-diclorofenil)propan-1-ol como un sólido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 220 (M<sup>+</sup>).

**[0261]** Etapa 11: Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (850 mg, 3,90 mmoles) a una disolución de (S)-2-

amino-3-(2,4-diclorofenil)propan-1-ol (859 mg, 3,90 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (49:49:2 de DCM: EtOAc: MeOH) dando 1-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo como un sólido (1,17 g, 94%). EM m/z 320 (M+); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7,38 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,84-4,82 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,31 (s a, 1H), 1,39 (s, 9H).

10 **[0262]** Etapa 12: Una disolución de 1-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,156 mmoles) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (24  $\mu\text{l}$ , 0,172 mmoles), seguido de cloruro de metanosulfonilo (24  $\mu\text{l}$ , 0,312 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El análisis por CCF de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. Se añadió éter dietílico, y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se diluyó con DMF (0,5 ml) y se añadió azida de sodio (51 mg, 0,781 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La EM-CL de la mezcla no mostró más material de partida. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción 15 se extrajo con éter dietílico (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0% - 70% de EtOAc / hexanos) dando 1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo como un aceite (32 mg, 59%). m/z 345 (M+); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,39 (s, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

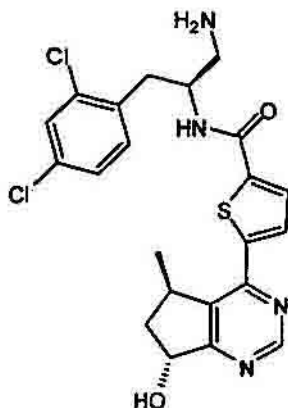
20 **[0263]** Etapa 13: Se añadió TFA (0,56 ml, 7,24 mmoles) a una disolución de 1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,290 mmoles) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se eliminó y el residuo se co-evaporó con tolueno (3 X 10 ml). La (S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-amina se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. m/z 246 (MH+).

30 **[0264]** Etapa 14: Se añadió (S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-amina (33 mg, 0,134 mmoles) a una disolución de ácido (R)-5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (35 mg, 0,134 mmoles) en DCM (0,7 ml). Se añadió HBTU (56 mg, 0,148 mmoles), seguido de DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente de 0% - 50 % de EtOAc / hexanos) dando N-((S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida como un aceite (59 mg, 90%). m/z 486 (MH+).

35 **[0265]** Etapa 15: Se añadió 10% de Pd/C (6 mg) a una disolución de N-((S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida (59 mg, 0,121 mmoles) en metanol (2,5 ml). La disolución se puso a vacío y se purgó con  $\text{H}_2$  (3 X), y luego la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción se filtró y se concentró dando N-((S)-1-amino-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida como una espuma (53 mg, 95%). m/z 461 (M+); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,91 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 4,55-4,42 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,19-2,84 (m, 6H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,18 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

#### 45 Ejemplo 4

**[0266]**



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

5

**[0267]** Etapa 1: Se añadió *m*-CPBA (1,06 g, 6,12 mmoles) en porciones a una disolución de 5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de (R)-metilo (883 mg, 3,06 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (968 mg, 6,12 mmoles) en agua (5 ml), seguido de una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (649 mg, 6,12 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 X 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando el N-óxido como un aceite. El producto en bruto se disolvió en anhídrido acético (5,8 ml, 61,2 mmoles) y la disolución se calentó a 90 °C durante 2 horas. El anhídrido acético en exceso se eliminó luego a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se vertió lentamente en una disolución saturada acuosa agitada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  enfriada a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando un aceite. El aceite se disolvió en THF (15 ml) y se añadió a una disolución de LiOH (366 mg, 7,65 mmoles) en agua (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando un sólido que se purificó por HPLC de fase inversa dando ácido (R)-5-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (336 mg, 40%) como una mezcla de diaestereoisómeros.  $m/z$  277 ( $\text{MH}^+$ ).

**[0268]** Etapa 2: Se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (1,10 mmoles) a una suspensión de ácido (R)-5-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (200 mg, 0,723 mmoles) en MeOH (5 ml) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (10 ml) y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (131  $\mu\text{l}$ , 0,94 mmoles), seguido de la adición de cloruro de *p*-nitrobenzoilo (148 mg, 0,792 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El análisis por CCF de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (elución en gradiente de 10% - 45% de EtOAc/hexanos) dando 5-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato como un sólido (32 mg, 10%).  $m/z$  440 ( $\text{MH}^+$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 9,12 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 4H), 7,87 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 7,76 (d, 1H,  $J = 4,0$  Hz), 6,63 (dd, 1H,  $J_1 = 7,7$  Hz,  $J_2 = 7,8$  Hz), 3,95 (s, 3H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,51-2,43 (m, 1H), 1,43 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz).

**[0269]** Etapa 3: Se añadió hidróxido de litio (6 mg, 0,146 mmoles) a una disolución de 5-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato (32 mg, 0,073 mmoles) en THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La EM-CL de la mezcla de

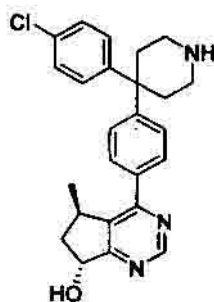
reacción no mostró más material de partida. El THF se eliminó a presión reducida y se añadió HCl 1 N (5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dando ácido 5-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico. La mezcla en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

**[0270]** Etapa 4: Se añadió (S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-amina (20 mg, 0,0724 mmoles) a una disolución de ácido 5-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (35 mg, 0,145 mmoles) en DCM (0,5 ml). Se añadió DMF (125 µl) para solubilizar el material de partida completamente. Se añadió DIPEA (126 µl, 0,724 mmoles), seguido de adición de HBTU (30 mg, 0,079 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa dando el producto N-((S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida como un sólido (4 mg, 10%). *m/z* 504 (MH<sup>+</sup>).

**[0271]** Etapa 5: Se añadió 10% en peso/peso de Pd/C (1 mg) a una disolución de N-((S)-1-azido-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida (4,0 mg, 0,008 mmoles) en MeOH (0,5 ml). La disolución se puso a vacío y se purgó con H<sub>2</sub> (3 X). La mezcla de reacción se agitó luego bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El análisis de EM-CL de la mezcla de reacción no mostró más material de partida. La mezcla de reacción se filtró y luego se concentró dando N-((S)-1-amino-3-(2,4-diclorofenil)propan-2-il)-5-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida como un sólido (3,7 mg, 98%). *m/z* 477 (M<sup>+</sup>). RMN <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,91 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 4,1 Hz), 7,60 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,19-2,84 (m, 5H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,13 (d, 3H, J = 6,9 Hz).

### Ejemplo 5

**[0272]**  
30



### (5R,7R)-4-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-4-il)fenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

**[0273]** Etapa 1: Se añadió acetato de amonio (240 g, 3110 mmoles) a una disolución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,8 mmoles) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 horas. La reacción se completó como se determinó por CCF y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O, una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento del 97%) como un aceite. EM/CL (APCI+) *m/z* 170 [M+H]<sup>+</sup>.

**[0274]** Etapa 2: Una disolución que contiene 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,6 g, 955,0 mmoles) y formiato de amonio (90,3 g, 1430 mmoles) en formamida (303,5 ml, 7640 mmoles) se calentó a una temperatura interna de 150 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a una matraz de una sola boca de 2 l. Entonces se eliminó la formamida en exceso por destilación a alto vacío. Una vez se había detenido la aparición de formamida, el aceite restante en el matraz balón se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 X 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos



combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en DCM mínimo, y esta disolución se añadió usando un embudo de decantación a una disolución con agitación de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter frente a disolución de DCM), haciendo que se formara algo de precipitado. Este precipitado se eliminó por filtración a través de un embudo de frita media, que se aclaró con éter y se desechó.

- 5 El filtrado se concentró, la trituración del éter se repitió dos veces más y luego se secó sobre una línea de alto vacío dando (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,23 g, rendimiento del 65,00%) como un sólido pastoso. EM/CL (APCI-) m/z 149,2.

**[0275]** Etapa 3: Se añadió lentamente  $\text{POCl}_3$  puro (463,9 ml, 5067 mmoles) mediante embudo de adición a una disolución a 0 °C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmoles) en DCE (1,2 l). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se completó como se ha determinado por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el  $\text{POCl}_3$  en exceso se inactivó en 4 porciones del siguiente modo: La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se añadió gota a gota a un vaso de precipitados que contenía hielo y una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  enfriada en un baño de hielo. Una vez se había completado la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla extinguida se agitó 30 minutos para garantizar la completa destrucción del  $\text{POCl}_3$  antes de transferir al embudo de decantación. La mezcla se transfirió al embudo de decantación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó sobre gel de sílice del siguiente modo: se suspendió gel de sílice (1 kg) en 9:1 de hexano:acetato de etilo sobre un embudo fritado de 3 l, la sílice se sedimentó a vacío y se cubrió con arena. El bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano y el compuesto se eluyó usando matraces a vacío de una sola boca de 1 l dando (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento del 61,09%) como un aceite.

**[0276]** Etapa 4: Se añadió m-CPBA máximo al 77% sólido (12 g, 53 mmoles) en porciones a una disolución a 0 °C de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5 g, 30 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se trató mediante la adición de suspensión de  $\text{NaHCO}_3$  (25 g, 196 mmoles) en agua (100 ml). Esto fue seguido de la adición gota a gota de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (14 g, 128 mmoles) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida a baja temperatura (< 25 °C) proporcionando el 1-óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en bruto (5,5 g, 100%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

**[0277]** Etapa 5: Una disolución del 1-óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en bruto (5,5 g, 29,8 mmoles) en  $\text{Ac}_2\text{O}$  (40,5 ml, 429 mmoles) se calentó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriarse se evaporó el anhídrido acético, y el residuo resultante se recogió en DCM. Esta disolución se añadió a una disolución fría con agitación de  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Las fases se extrajeron con DCM, se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía (Biotage) eluyendo con 20% de EtOAc/hexano, proporcionando acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (3,0 g, 44,4%).

**[0278]** Etapa 6: Una disolución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (11,86 g, 52,33 mmoles) en 2:1 de THF: $\text{H}_2\text{O}$  (270 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con hidróxido de litio hidratado (3,95 g, 94,2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se diluyó con agua y se acidificó con HCl 6 N a un pH de 6. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (Biotage 65) eluyendo con 30-50% de EtOAc/hexano dando (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (6,09 g, 63%).

**[0279]** Etapa 7: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo sólido (6,73 g, 36,3 mmoles) a una disolución con agitación de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (6,09 g, 33,0 mmoles) y  $\text{NEt}_3$  (5,98 ml, 42,9 mmoles) en DCM (165 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con DCM y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con 10-14% de EtOAc/hexano varias veces dando 4-nitrobenzoato de (5R,7S)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (3,96 g, 36%) y 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (5,92 g, 54%).

**[0280]** Etapa 8: Se añadió n-butil-litio (16 ml, disolución 2,5 M en hexanos, 39,9 mmoles) a una disolución de 1-bromo-4-clorobenceno (8,62 g, 45,0 mmoles) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C bajo nitrógeno. Después de 30

minutos a -78 °C se añadió gota a gota 1-Boc-piperidona (6,62 g, 33,2 mmoles) como una disolución en THF anhidro (5 ml). Después de 30 minutos a -78 °C, la reacción se inactivó con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0 - 5 40%) dando 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,64 g, rendimiento del 74%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,38 (d, J= 7,2 Hz, 2 H), 7,15 (d, J= 7,3 Hz, 2 H), 3,94 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2 H), 1,89 (s a, 2H), 1,46 (s, 11H). EM-CL: M+1 312,2.

**[0281]** Etapa 9: Se añadió tricloruro de aluminio sólido (0,68 ml, 5,1 mmoles) a una disolución de 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,40 g, 1,3 mmoles) en bromobenceno (5,4 ml, 51,3 mmoles) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de agitarse a 0 °C durante 4 horas, la mezcla se inactivó con hielo y se concentró a presión reducida. La mezcla se disolvió en LiOH 1 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se recogió directamente en EtOAc (4 ml) y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 4 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,851 g, 3,9 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a 23 °C durante la noche. Al día siguiente se separaron dos fases, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (0-40% de EtOAc/hexanos) dando 4-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,302 g, rendimiento del 51%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,46 (d, J= 7,2 Hz, 2 H), 7,32 (d, J= 6,9 Hz, 2 H), 7,19 (d, J= 7,0 Hz, 2 H), 7,12 (d, J= 7,3 Hz, 2 H), 3,54 (s a, 2H), 2,35 (s a, 2 H), 1,54 (s a, 2H), 1,43 (s, 11H). EM-CL: M+1 452,2.

**[0282]** Etapa 10: Se añadió éster boronato de bispinacol (93 mg, 0,37 mmoles) bajo nitrógeno a una disolución de 4-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,33 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) a 23 °C. Luego se añadió acetato de potasio (98 mg, 1,0 mmoles), y finalmente se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (10 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C bajo nitrógeno. Después de 3 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente del 100% de hexano a 4:6 de EtOAc : hexanos) dando el boronato (120 mg, rendimiento del 72%). Se añadió 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (82 mg, 0,246 mmoles) a este boronato (120 mg, 0,24 mmoles), seguido de la adición de 1,4-dioxano (3 ml) y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 0,3 ml). La mezcla se lavó con nitrógeno y se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,6 mg, 0,123 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante 12 horas. Entonces la mezcla de reacción se diluyó con disolución 0,1 N de LiOH (10 ml) y se extrajo en EtOAc (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna (0-100% de EtOAc/hexanos) dando 4-(4-clorofenil)-4-(4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36 mg, rendimiento del 29%) como un aceite.

**[0283]** Etapa 11: Se disolvió 4-(4-clorofenil)-4-(4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (36 mg, 0,069 mmoles) en DCM (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió gota a gota TFA (1,5 ml). La disolución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora, se concentró a presión reducida, se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (0-100% de AcCN/H<sub>2</sub>O) dando sal de di-TFA de (5R,7R)-4-(4-(4-(4-clorofenil)piperidin-4-il)fenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (9 mg, rendimiento del 31%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9,09 (s, 1 H), 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 7,52 (d, J= 8,4 Hz, 2 H), 7,42 (q, J= 4,8 Hz, 4 H), 5,64 (d, J=6,0 Hz, 1H), 5,06 (q, J= 6,8 Hz, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,05 (s a, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,61 (s a, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,16 (t, J= 6,4 Hz, 3 H), 1,04 (d, J= 6,6 Hz, 3H). EM-CL: M+1 420,4.

### Ejemplo 6

50

#### [0284]



N-((R)-2-(4-clorofenil)-2-(6-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-3-il)etil)propan-2-amina

5 **[0285]** Etapa 1: Se añadió 1-((1E)-2-nitrovinil)-4-clorobenceno (0,206 g, 1,12 mmoles) a una disolución de 6-bromoindol (0,200 g, 1,02 mmoles) en metanol (5 ml), seguido de la adición de ácido sulfámico (39,6 mg, 0,40 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró, luego se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (15 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%) dando 6-bromo-3-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (0,175 g, 45,2%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,12 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,17 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,88 (q, 1H).

15 **[0286]** Etapa 2: Una disolución que contiene 6-bromo-3-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (0,210 g, 0,553 mmoles), éster boronato de bispinacol (168 mg, 0,664 mmoles) y acetato de potasio (0,163 g, 1,66 mmoles) en 1,4-dioxano (5,00 ml) se desoxigenó y luego se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (22,6 mg, 0,0276 mmoles, 1:1). La mezcla se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-50%) dando boronato puro (0,146 g, 74,5%). Se añadieron (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (52,4 mg, 0,311 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (17,5 mg, 0,0249 mmoles) al boronato (0,146 g, 0,342 mmoles), seguido de la adición de acetonitrilo (0,933 ml) y disolución acuosa de KOAc (0,933 ml, 1 M). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0-100%) dando (5R)-4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,115 g, 85,4%). EM-CL: M+1 433,4.

30 **[0287]** Etapa 3: Una suspensión de cloruro de níquel hexahidratado (31,6 mg, 0,133 mmoles) en metanol (10 ml, 200 mmoles) se sonicó hasta que se completó la disolución. Se añadió tetrahidroborato de sodio (15,1 mg, 0,398 mmoles) en pequeña porción a esta disolución con agitación a temperatura ambiente. A medida que se añadió más NaBH<sub>4</sub> se formó un precipitado. Tras la completa adición de NaBH<sub>4</sub>, la suspensión se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de (5R)-4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (115 mg, 0,266 mmoles) en MeOH (2 ml) a esta suspensión con agitación. Se añadió cuidadosamente tetrahidroborato de sodio (35,2 mg, 0,930 mmoles) en pequeñas porciones a esta suspensión con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se trató con NH<sub>4</sub>OH acuoso (10 ml, disolución al 20% de NH<sub>4</sub>OH). El filtrado se extrajo luego con CHCl<sub>3</sub> (4 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La 2-(4-clorofenil)-2-(6-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-3-il)etanamina en bruto se llevó a la siguiente etapa. EM-CL: M+1 403,5.

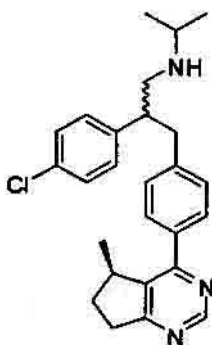
40 **[0288]** Etapa 4: Se añadió acetona (0,0195 ml, 0,266 mmoles) a una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-(6-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-3-il)etanamina (107 mg, 0,266 mmoles) y N,N-diisopropiletanamina (0,139 ml, 0,797 mmoles) en cloruro de metileno (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,0188 g, 0,0885 mmoles). Después de agitar durante 45 2,5 horas, se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se agitó vigorosamente 10 minutos. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto

en bruto se purificó por cromatografía quiral CFS (Chiral OJH (21,2 X 250 mm) 25% de metanol + 0,1% de TEA) dando N-((R)-2-(4-clorofenil)-2-(6-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1H-indol-3-il)etil)propan-2-amina (19,8 mg, 16,8%) como primer pico. EM-CL: M+1 445,3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 11,16 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 4,36 (t, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,96 (d, 6H), 0,92 (d, 3H).

### Ejemplo 7

[0289]

10



(R)-N-(2-(4-clorofenil)-2-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenoxi)etil)propan-2-amina

15 [0290] Etapa 1: Se añadió 2-propanamina (1,71 ml, 20,0 mmoles) a una mezcla de 2-(4-clorofenil)oxirano (2,69 g, 16,7 mmoles) y agua (6,67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas se añadió 2-propanamina adicional (1,13 ml, 13,3 mmoles). Después de un total de 40 horas se añadió agua (15 ml). El contenido se extrajo con éter (4 X 50 ml). Las disoluciones de éter combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Después de la filtración y evaporación de los disolventes, el material se disolvió en cloruro de metileno (100 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,01 g, 18,4 mmoles), seguido de trietilamina (2,56 ml, 18,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió más Boc<sub>2</sub>O (2 g). Después de 4 horas se añadió imidazol (1,136 g, 16,68 mmoles). Después de 20 minutos, el contenido se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 M (2 X 50 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (3,32 g, 63%).

25

[0291] Etapa 2: Se disolvió (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (137 mg, 0,812 mmoles) y ácido 4-hidroxibencenoborónico (123 mg, 0,894 mmoles) en alcohol isopropílico (1,6 ml). Se añadió lentamente carbonato sódico en agua (0,97 ml, 1,0 M), seguido de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (26,5 mg, 0,0378 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C (baño) durante 16 horas. El contenido se diluyó con agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 X 5 ml). Las disoluciones de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenol (160 mg, 87%) como un aceite viscoso que solidificó en reposo.

30

[0292] Etapa 3: Se añadió lentamente azodicarboxilato de dietilo (0,166 ml, 1,05 mmoles) a una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (265 mg, 0,843 mmoles), (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenol (159 mg, 0,703 mmoles) y trifenilfosfina (276 mg, 1,05 mmoles) en tetrahidrofurano (7,0 ml) a -30 °C (baño). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Quedó la mayoría del material de partida. Se añadió trifenilfosfina (276 mg, 1,05 mmoles). El contenido se enfrió a -30 °C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,166 ml, 1,05 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (265 mg, 0,843 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 10 ml). Las disoluciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 2-(4-clorofenil)-2-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenoxi)etil(isopropil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (26 mg, 7%).

40

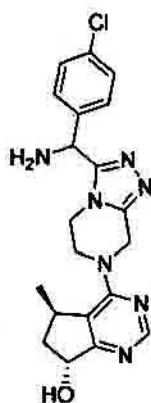
[0293] Etapa 4: Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-(4-

(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenoxi)etil(isopropil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (26 mg, 0,0498 mmoles) en cloruro de metileno (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. El contenido se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa dando (R)-N-(2-(4-clorofenil)-2-(4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)fenoxi)etil)propan-2-amina como sal de TFA (7,5 mg, 23%). RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 500 MHz) δ (ppm): 8,9 (s, 1H), 8,7 (s, a, 2H), 7,8 (t, 2H), 7,5 (m, 4H), 7,1 (d, 2H), 5,7 (d, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,0-3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,3 (dd, 6H), 0,9 (dd, 3H). EM (422,3, M+1).

### Ejemplo 8

10

[0294]



15 (5R,7R)-4-(3-(Amino(4-clorofenil)metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

[0295] Etapa 1: Se añadió 1,1-carbonildiimidazol (1,60 g, 9,89 mmoles) a una disolución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)acético (2,57 g, 9,00 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22,5 ml, 9,00 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos hasta que cesó el desprendimiento de gases. Luego se añadió hidracina (0,367 ml, 11,7 mmoles) a esta disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (10%). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, 40+M, C<sub>18</sub>, 25% al 100% de MeCN/H<sub>2</sub>O). Las fracciones que contienen producto se vertieron en un embudo de decantación y se extrajeron con acetato de etilo (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron dando 1-(4-clorofenil)-2-hidrazinil-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo como un sólido (1,95 g, 72%). EM-Cl (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 299 (5%); M+H<sup>+</sup>-Boc: 199 (100%); Rt = 2,78 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1H), 7,30 (s, 4H), 5,85 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

30 [0296] Etapa 2: Se añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (3,20 g, 28,0 mmoles) a una disolución de 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,54 g, 12,7 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31,7 ml) a 0 °C, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró dando 3-etoxi-5,6-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite. EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H-t-Bu: 173 (40%); Rt = 3,14 minutos.

35

[0297] Etapa 3: Una disolución de 3-etoxi-5,6-dihidropirazin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,762 g, 3,34 mmoles) y 1-(4-clorofenil)-2-hidrazinil-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,34 mmoles) en tolueno (6,67 ml, 3,34 mmoles) se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía de fase inversa (Biotage SP4, 40+M, C<sub>18</sub>, 10% al 100% de ACN/H<sub>2</sub>O) proporcionando 3-((*terc*-butoxicarbonilamino)(4-clorofenil)metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,92 g, 60%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 463 (25%), 464 (90%), 466 (25%), 467 (5%); Rt = 3,56 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,73 (m,

1H), 3,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

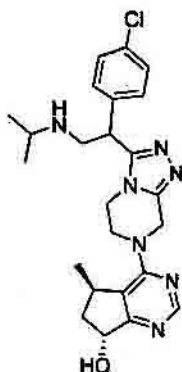
**[0298]** Etapa 4: Una disolución de 3-((*tert*-butoxicarbonilamino)(4-clorofenil)metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,652 g, 1,41 mmoles) en MeOH (7,03 ml, 1,41 mmoles) se saturó con HCl (g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró a vacío proporcionando bisclorhidrato de (4-clorofenil)(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)metanamina como una espuma (0,47 g, 99%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 264 (50%), 266 (10%), 267 (3%); Rt = 1,76 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,43 (s, 3H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,13 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,56 (m, 3H).

10

**[0299]** Etapa 5: Una disolución de bisclorhidrato de (4-clorofenil)(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)metanamina (50 mg, 0,149 mmoles), 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (49,8 mg, 0,149 mmoles) y DIEA (0,130 ml, 0,745 mmoles) en NMP (0,30 ml, 0,149 mmoles) se calentó a 100 °C durante 1 día. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con metanol y se filtró. El filtrado se purificó (C18, 5-95% de MeCN/H<sub>2</sub>O + 1% de TFA). Las fracciones que contienen producto se aislaron basificando con 25% de NaOH y extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol (3:1). Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se diluyó con metanol. La disolución se saturó con HCl (g). La disolución se evaporó dando bisclorhidrato de (5R,7R)-4-(3-(amino(4-clorofenil)metil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (15,3 mg, 25%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) Rt = 2,28 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO + 3 gotas de D<sub>2</sub>O) δ 8,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 4H), 6,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,19 (m, 3H).

### Ejemplo 9

25 **[0300]**



30 (5R,7R)-4-(3-(1-(4-Clorofenil)-2-(isopropilamino)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

**[0301]** Etapa 1: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 1, se usó ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (2,00 g, 5,85 mmoles) proporcionando 2-(4-clorofenil)-3-hidrazinil-3-oxopropil(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (1,90 g, 5,34 mmoles, 91%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 356 (100%), 358 (50%), Rt 3,50 minutos.

**[0302]** Etapa 2: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 3, se usó 2-(4-clorofenil)-3-hidrazinil-3-oxopropil(isopropil)carbamato de *tert*-butilo (1,90 g, 5,34 mmoles) proporcionando 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-1-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,66 g, 3,18 mmoles, 60%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 519 (66%), 520 (95%), Rt 4,09 minutos.

**[0303]** Etapa 3: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4, se usó 3-(2-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-1-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,66 g, 3,18 mmoles) proporcionando bisclorhidrato de N-(2-(4-clorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)etil)propan-2-amina (0,65 g, 1,66 mmoles, 52%). EM-CL (APCI<sup>+</sup>) M+H<sup>+</sup>: 320 (100%),

45

322 (25%), Rt 1,89 minutos.

**[0304]** Etapa 4: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 5, se usó bisclorhidrato de N-(2-(4-clorofenil)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)etil)propan-2-amina (95 mg, 0,15 mmoles) proporcionando 5 bisclorhidrato de (5R,7R)-4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (20 mg, 0,042 mmoles, 28%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): Rt 2,20 minutos. Pureza por HPLC a 254 nm 98%, Rt = 1,82 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO + 2 gotas de D<sub>2</sub>O) δ 8,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8,6 Hz, 3,5 Hz, 2H), 5,48 (dd, J = 29, 16 Hz, 1H), 5,32 (td, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 32, 17 Hz, 1H), 4,84 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,43 10 (m, 4H), 2,23 (dd, J = 12, 8,2 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

### Ejemplo 10

**[0305]**

15



(4-Clorofenil)(7-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)metanamina

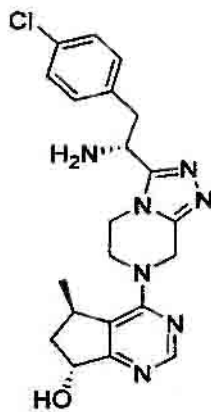
20

**[0306]** Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 5, usando (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina y bisclorhidrato de (4-clorofenil)(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)metanamina (100 mg, 0,30 mmoles) para proporcionar bisclorhidrato de (4-clorofenil)(7-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)metanamina (75 mg, 0,19 mmoles, 64%): 25 EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 396 (60%), 398 (20%), Rt 2,48 min. Pureza por HPLC a 254 nm >99%, Rt = 1,68 min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9,51 (s, 3H), 8,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,08 (d a, J = 9,0 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 26 Hz, 16 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 21 Hz, 18 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

30

### Ejemplo 11

**[0307]**



(5R,7R)-4-(3-((R)-1-Amino-2-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

5

**[0308]** Etapa 1: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 1, se usó ácido (R)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (3,02 g, 10,0 mmoles) proporcionando 3-(4-clorofenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (R)-*tert*-butilo (3,16 g, 10,0 mmoles, > 99%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 314 (95%), 316 (40%), Rt 2,92 minutos.

10

**[0309]** Etapa 2: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapas 2 y 3, se usó 3-(4-clorofenil)-1-hidrazinil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de (R)-*tert*-butilo (3,16 g, 10,0 mmoles) proporcionando 3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (4,03 g, 8,43 mmoles, 84%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 477 (20%), 478 (80%), 479 (20%), Rt 3,63 minutos.

15

**[0310]** Etapa 3: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 4, se usó 3-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (4,03 g, 8,43 mmoles) proporcionando bisclorhidrato de (R)-2-(4-clorofenil)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)etanamina (2,47 g, 7,06 mmoles, 84%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 278 (100%), Rt 1,91 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10,57 (s a, 1H), 10,43 (s a, 1H), 9,05 (s a, 3H), 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,95 (s a, 1H), 4,52 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H).

20

**[0311]** Etapa 4: Usando el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa 5, se usó bisclorhidrato de (R)-2-(4-clorofenil)-1-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)etanamina (66 mg, 0,114 mmoles) proporcionando clorhidrato de (5R,7R)-4-(3-((R)-1-amino-2-(4-clorofenil)etil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (49 mg, 0,046 mmoles, 40%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 426 (100%), 428 (20%), Rt 2,17 minutos. Pureza por HPLC a 254 nm >99%, Rt = 1,73 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8,98 (s, 3H), 8,85 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

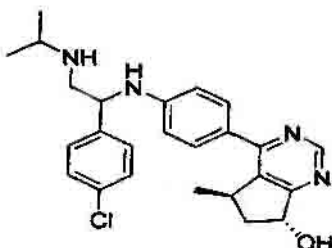
30

## Ejemplo 12

**[0312]**

35





Clorhidrato de (5R,7R)-4-(4-(1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etilamino)fenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

5

**[0313]** Etapa 1: Se añadió TMSCN (19,9 ml, 149 mmoles) a una disolución de 4-clorobenzaldehído (20,0 g, 142 mmoles), 4-bromoanilina (25,1 g, 146 mmoles) y ácido sulfámico (0,691 g, 7,11 mmoles) en MeOH (56,9 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtración se lavó con etanol, dando 2-(4-bromofenilamino)-2-(4-clorofenil)acetnitrilo como un sólido (38,0 g, 83%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

**[0314]** Etapa 2: Se añadió hidruro de litio y aluminio (52,9 ml, 52,9 mmoles) en THF (1,0M) a una disolución de 2-(4-bromofenilamino)-2-(4-clorofenil)acetnitrilo (20,0 g, 62,2 mmoles) en THF (311 ml, 62,2 mmol) a -78 °C. La reacción se dejó agitar a -78 °C y se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N. La disolución se basificó luego y se extrajo con acetato de etilo (3 X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron dando un aceite. Este residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo primero con acetato de etilo/hexanos (2:1), luego 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + 1% de NH<sub>4</sub>OH, dando N1-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)etano-1,2-diamina como un aceite (9,60 g, 49%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 4,59 (dd, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 4,7 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 12,9, 9,4 Hz, 1H).

15

20

**[0315]** Etapa 3: Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,88 g, 23,0 mmoles) a una disolución de N1-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)etano-1,2-diamina (5,00 g, 15,4 mmoles) y propan-2-ona (1,24 ml, 16,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (51,2 ml, 15,4 mmoles), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción fue seguida de EM-CL. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 X). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron dando el producto deseado como un aceite, que no se purificó adicionalmente (5,40 g, 95%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,10 (m, 2H).

25

30

**[0316]** Etapa 4: Se desgasificó una mezcla de N1-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-N2-isopropiletano-1,2-diamina (0,556 g, 1,51 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,576 g, 2,27 mmoles), KOAc (0,594 g, 6,05 mmoles) y DMSO (7,56 ml, 1,51 mmoles) con nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,062 g, 0,076 mmoles) a esta disolución y la reacción se calentó a 80 °C durante la noche bajo nitrógeno. Después de 1 día se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) adicional (1,15 g, 4,54 mmoles), KOAc (1,19 g, 12,1 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,124 g, 0,152 mmoles) y la reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo para precipitar sales inorgánicas. La suspensión se filtró para eliminar las sales, y el filtrado se concentró y cargó directamente sobre una muestra de C<sub>18</sub> (40+M) y se eluyó sobre Biotage Horizon (10%-100% de ACN/H<sub>2</sub>O + 1% de iPA, NH<sub>4</sub>OAc 1 mM). Las fracciones de columna que contienen el producto se vertieron en un embudo de decantación, se basificaron con NaOH 1 N y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron proporcionando el producto como una espuma (0,220 g, 35%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 415 (25%), 417 (10%), Rt 3,76 minutos.

35

40

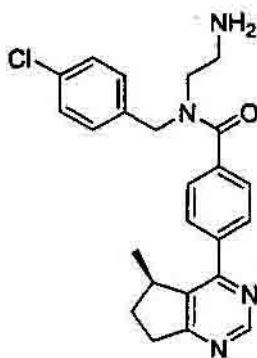
45

**[0317]** Etapa 5: Se añadieron 1-(4-clorofenil)-N2-isopropil-N1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etano-1,2-diamina (0,075 g, 0,181 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,017 g, 0,015 mmoles) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (0,226 ml, 0,452 mmoles) a una disolución de (5R, 7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-il 4-nitrobenzoato (0,050 g, 0,151 mmoles) en n-propanol (0,464 ml, 0,151 mmoles). La suspensión se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de la disolución. La suspensión oscura se calentó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó por Biotage SP4 (C<sub>18</sub>, 25+ 0-100% de ACN). Las fracciones que contienen producto se recogieron y se volvieron a purificar por Gilson C<sub>18</sub> (5-95 de ACN/H<sub>2</sub>O + 1% de TFA). Los tubos que contienen producto se identificaron por EM-CL, se recogieron y se evaporaron. El material se disolvió parcialmente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se burbujeó HCl (g) a través de la mezcla para precipitar clorhidrato de (5R,7R)-4-(4-(1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etilamino)fenil)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol sólido (8,10 mg, 12%). EM-CL APCI+ (M+H<sup>+</sup>): 437 (100%), 439 (30%), Rt 2,55 minutos. Pureza por HPLC a 254 nm >99%, Rt = 2,17 minutos. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ 8,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,26 (m, 1H), 5,15 (td, J = 7,4, 4,3 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,50 (s a, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (m, 1H).

### Ejemplo 13

15 [0318]



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

20

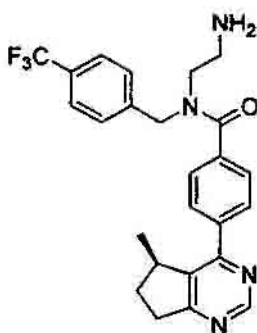
[0319] Etapa 1: Una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,65 ml, 1 M) se añadió a una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (253 mg, 1,50 mmoles) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (297 mg, 1,65 mmoles) en 1,4-dioxano (4,5 ml). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 2 minutos. El catalizador Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (98 mg, 0,12 mmoles) se añadió en una porción. El vial de reacción se cerró y se calentó en microondas a 110 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con DCM (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 0 - 50% de EtOAc/hexano) dando 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzoato de (R)-metilo como un aceite (300 mg, 70%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 9,07 (s, 1H), 8,16 (d, =8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,5 Hz, 3H).

[0320] Etapa 2: Una disolución de LiOH (64 mg, 2,68 mmoles) en H<sub>2</sub>O (10 ml) se añadió a una disolución de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzoato de (R)-metilo (359 mg, 1,34 mmoles) en THF (6 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente volátil se eliminó a vacío. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N a un pH de 3. Precipitó un sólido, y se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío dando ácido (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzoico como un sólido (306 mg, 90%).

[0321] Etapa 3: Se añadieron DIPEA (37 µl, 0,21 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (80 mg, 0,21 mmoles) a una disolución de ácido (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzoico (51 mg, 0,2 mmoles) en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml). Se añadió NH<sub>4</sub>Cl saturado (10 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 0 - 100% de EtOAc/hexano) dando 2-(N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamido)etilcarbamato de (R)-*tert*-butilo como un aceite (49 mg, 31%).

**[0322]** Etapa 4: Se añadió TFA (182  $\mu$ l, 2,36 mmoles) a una disolución de 2-(N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamido)etilcarbamato de (R)-*tert*-butilo (49 mg, 0,094 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida como un aceite (9 mg, 22%). EM (APCI+)  $[M+H]^+$  421,2. RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 500 MHz)  $\delta$  9,09 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,87 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,26-3,11 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 0,86 (s, J=7,00 Hz, 3H).

10

**Ejemplo 14****[0323]**

15

(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-(trifluorometil)benzyl)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida

**[0324]** Se preparó (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-(trifluorometil)benzyl)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida de una manera similar a (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida. EM (APCI+)  $[M+H]^+$  455,2. RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 500 MHz)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,77-7,96 (m, 4H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,84 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,24-2,87 (m, 2H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 0,81 (d, J=7,0 Hz, 3H).

25

**Ejemplo 15****[0325]**

30

(R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-bromobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida

**[0326]** Se preparó (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-bromobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida de una manera similar a (R)-N-(2-aminoetil)-N-(4-clorobencil)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-

35

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzamida. EM (APCI+)  $[M+H]^+$  465,2. RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 500 MHz)  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,68 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,06 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,75 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,22-2,78 (m, 4H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,22-1,37 (m, 2H), 0,75 (d,  $J=6,0$  Hz, 3H).

## 5 Ejemplos 16

### [0327]



10

(S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiperidin-1(2H)-il)propan-1-ona

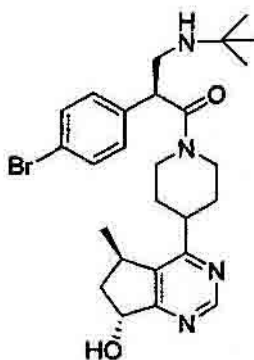
**[0328]** Etapa 1: Una disolución de  $Na_2CO_3$  (2 ml, 2 M) se añadió a una disolución de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (334 mg, 1,00 mmol), éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*tert*-butoxicarbonil-4-borónico (340 mg, 1,10 mmoles) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se burbujeó con  $N_2$  durante 2 minutos. El catalizador  $Pd(dppf)Cl_2$  (65 mg, 0,08 mmoles) se añadió en una porción. El vial de reacción se cerró y se calentó en microondas a 120 °C durante 20 minutos. Se añadió una disolución de LiOH (0,7 ml, 3M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla, se extrajo con DCM (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 0 - 5% de MeOH/DCM) dando 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite (221 mg, 67%). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,01 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,71-3,55 (m, 3H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,28-1,22 (m, 3H).

**[0329]** Etapa 2: Se añadió TFA (193  $\mu$ l, 2,5 mmoles) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (33 mg, 0,10 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró dando (5R,7R)-5-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol como un aceite, que se usó adicionalmente sin purificación.

**[0330]** Etapa 3: Se añadieron DIPEA (174  $\mu$ l, 1,0 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (42 mg, 0,11 mmoles) a una disolución de (5R,7R)-5-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (23 mg, 0,10 mmoles) y ácido (S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)propanoico (33 mg, 0,11 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  saturado, se extrajo con DCM (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando ácido ditrifluoroacético de (S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiperidin-1(2H)-il)propan-1-ona como un sólido (13 mg, 24%). EM (APCI+)  $[M+H]^+$  514,2. RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 400 MHz) 8,66 (s, 1H), 7,46 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,10 ( $J=8,4$  Hz, 2H), 6,18-6,15 (m, 1H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,01-3,65 (m, 5H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,38-3,05 (m, 3H), 2,05-1,82 (m, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,77 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H).

## 45 Ejemplo 17

[0331]



5 (S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona

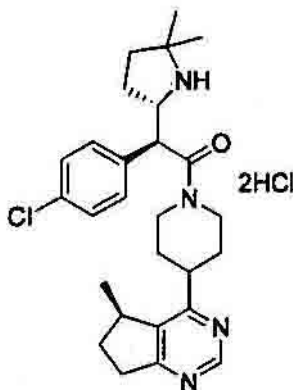
[0332] Etapa 1: Se añadió 5% de Pd/C (10 mg) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (17 mg, 0,05 mmoles) en EtOAc (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró dando 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite (13 mg, 78%), que se usó adicionalmente sin purificación.

[0333] Etapa 2: Se añadió TFA (77  $\mu$ l, 1,0 mmoles) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13 mg, 0,04 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró dando (5R,7R)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol como un aceite, que se usó adicionalmente sin purificación.

[0334] Etapa 3: Se añadieron DIPEA (70  $\mu$ l, 0,40 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (16 mg, 0,042 mmoles) a una disolución de (5R,7R)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (9,3 mg, 0,04 mmoles) y ácido (S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)propanoico (12 mg, 0,4 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con DCM (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando ácido ditrifluoroacético de (S)-2-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)propan-1-ona como un sólido (4,6 mg, 22%). EM (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 516,2. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 500 MHz)  $\delta$  8,85 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J=7,5 Hz, 2H), 5,33 (t, J=4,5 Hz, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,70-3,47 (m, 2H), 3,38-3,13 (m, 3H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3H).

### Ejemplo 18

[0335]



(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)etanona

5

**[0336]** Etapa 1: Una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,36 ml, 2 M) se añadió a una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (101 mg, 0,60 mmoles), éster de pinacol de ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-*terc*-butoxicarbonil-4-borónico (204 mg, 0,66 mmoles) en 1,4-dioxano (1,8 ml). La mezcla se burbujeó con  $\text{N}_2$  durante 2 minutos. El catalizador  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (21 mg, 0,03 mmoles) se añadió en una porción. La mezcla se calentó a 110 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 8 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla y se extrajo con DCM (3 X 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (primero con 0-50% de EtOAc/hexano, luego elución en gradiente de 0-4% de MeOH/DCM) dando 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo como un aceite (127 mg, 67%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,91 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 15 3,10-3,03 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3H).

**[0337]** Etapa 2: Se añadió 5% de Pd/C (40 mg) a una disolución de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (63 mg, 0,20 mmoles) en EtOAc (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró dando 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo como un aceite (58 mg, 91%), que se usó adicionalmente sin purificación.

**[0338]** Etapa 3: Se añadió TFA (193  $\mu\text{l}$ , 2,50 mmoles) a una disolución de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (32 mg, 0,10 mmoles) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró dando (R)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina como un aceite, que se usó adicionalmente sin purificación.

**[0339]** Etapa 4: Se añadieron DIPEA (174  $\mu\text{l}$ , 1,00 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (25 mg, 0,065 mmoles) a una disolución de (R)-5-metil-4-(piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (22 mg, 0,10 mmoles) y ácido (S)-2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (20 mg, 0,054 mmoles) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con DCM (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 0 - 5% de MeOH/DCM) dando 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo como un sólido (26 mg, 84%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)  $\delta$  8,73 (s, 3H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,73-4,70 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,86-2,70 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,38 40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 3H).

**[0340]** Etapa 5: Una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,344 ml) se añadió a una disolución de 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (26 mg, 0,046 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en

DCM mínimo y se añadió al éter (5 ml) a 0 °C. Precipitó un sólido. La mezcla se decantó y se secó a vacío dando diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperidin-1-il)etanona como un sólido (26 mg, 100%). EM (APCI+) [M+H]<sup>+</sup> 467,3. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ 8,96 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,60-4,20 (m, 3H), 4,01-3,52 (m, 6H), 3,48-3,05 (m, 4H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 5H), 1,32 (s, 3H), 1,1,31 (s, 3H), 1,19 (d, J=7,5 Hz, 3H).

### Ejemplo 19

10 [0341]



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

[0342] Etapa 1: Se disolvió 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (65 mg, 0,195 mmoles) en i-PrOH (5 ml), y luego se añadió 1,4-diazepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,253 mmoles). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (49 mg, 0,350 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas, después de que los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se recogió en EtOAc y luego se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 81%). EM-CL (APCI+) M<sup>+</sup> = 498,1, Rt = 3,81 min.

25

[0343] Etapa 2: Se disolvió 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azepano-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 0,160 mmoles) en diclorometano (2 ml) y luego se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,58 ml). La mezcla resultante se agitó a ambiente durante 4 horas, momento en el que se concentró mediante evaporación rotaria. El clorhidrato de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(1,4-diazepan-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo resultante (64 mg, 94%) se usó sin más purificación. EM-CL (APCI+) M<sup>+</sup>+ = 398,1, Rt = 2,32 min.

[0344] Etapa 3: Se suspendieron clorhidrato de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(1,4-diazepan-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (61 mg, 0,140 mmoles) y ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (48 mg, 0,140 mmoles) en diclorometano (5 ml). Luego se añadió N,N-diisopropiletilamina (54 mg, 0,420 mmoles). Se añadió HBTU (53 mg, 0,140 mmoles) y la disolución resultante se agitó a ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de disolución saturada de carbonato sódico y luego se extrajo dos veces con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(4-((S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoil)-1,4-diazepan-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (50 mg, 50%). EM-CL (APCI+) M<sup>+</sup> = 721,1, Rt = 4,51 min.

35

40

**[0345]** Etapa 4: Se disolvió 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(4-((S)-3-(*tert*-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoil)-1,4-diazepan-1-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (50 mg, 0,069 mmoles) en una mezcla de THF/agua (1:1, 2 ml), y luego se añadió hidróxido de litio sólido (6 mg, 0,139 mmoles). La mezcla resultante se agitó a ambiente durante 16 horas, momento en el que se diluyó con EtOAc y luego se lavó dos veces con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se recogió en diclorometano (5 ml), y luego se añadió HCl (4 M en dioxano, 0,25 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, momento en el que los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1 ml) y luego se añadió a éter dietílico (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó dando diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (29 mg, 78%). EM-CL (APCI+) M + = 472,2, Rt = 2,05 min.

### Ejemplo 20

15 **[0346]**



20 (5R,7R)-4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol

**[0347]** Etapa 1: Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,7 ml, 42 mmoles) a una disolución de 3-bromotiofeno (5,00 g, 26,4 mmoles) en éter (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (4,23 g, 31,7 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo con agitación. La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró a vacío dando un sólido, que se suspendió en 20% de EtOAc en hexanos (50 ml) y se calentó a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriarse, el sólido precipitado se recogió por filtración proporcionando 6-bromobenzo[b]tiofeno-2,3-diona en bruto (3,22 g, 50%). La 6-bromobenzo[b]tiofeno-2,3-diona se añadió a hidróxido de amonio (35% de disolución acuosa, 40 ml) a 5-10 °C, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno (35% de disolución acuosa, 5,5 ml, 66 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se filtró dando 6-bromobenzo[b]tiofeno-3-carboxamida (1,30 g, 38%) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

35 **[0348]** Etapa 2: Se añadió disolución 10 N de NaOH (10 ml, 100 mmoles) a una disolución de 6-bromobenzo[b]tiofeno-3-carboxamida (1,20 g, 4,67 mmoles) en MeOH (80 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se acidificó con HCl 2 N. El precipitado resultante se filtró y se secó dando ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (1,10 g, 91%) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

**[0349]** Etapa 3: Se añadieron DIEA (11,7 ml, 67,4 mmoles) y HBTU (7,03 g, 18,5 mmoles) a una disolución de ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (4,35 g, 16,9 mmoles) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,14 g,



21,9 mmoles) en DMF (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:EtOAc, 3:1) dando 6-bromo-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (4,60 g, 91%) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,12 (m, 2H), 8,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

**[0350]** Etapa 4: Se añadió bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1,0 N en THF, 16 ml, 16 mmoles) a una disolución con agitación de 6-bromo-N-metoxi-N-metilbenzo[d]isotiazol-3-carboxamida (3,5 g, 12 mmoles) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo en éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se suspendió en éter y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración dando (6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)(4-clorofenil)metanona (3,3 g, 81%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

**[0351]** Etapa 5: Una mezcla de NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 0,060 g, 1,5 mmoles) y DMSO (3 ml) se agitó a 70 °C durante 45 minutos. La disolución se enfrió luego con agua fría, y se añadió gota a gota bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,58 g, 1,6 mmoles) en DMSO (3 ml). La agitación continuó durante 15 minutos. Luego se añadió 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)(4-clorofenil)metanona (0,300 g, 0,850 mmoles) en una única porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano:DCM, 10:1 a 6:1) dando 6-bromo-3-(1-(4-clorofenil)vinil)benzo[d]isotiazol (0,26 g, 87%) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 5,81 (s, 1H).

**[0352]** Etapa 6: Una mezcla de 6-bromo-3-(1-(4-clorofenil)vinil)benzo[d]isotiazol (600 mg, 1,71 mmoles), DMF (3 ml) y alilamina (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 20:1) dando N-(2-(6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)-2-(4-clorofenil)etil)prop-2-en-1-amina (464 mg, 66%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 4H), 5,86 (m, 1H), 5,16 (dd, J = 17,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 12,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 12,0 Hz, J = 6,8 Hz, 1H).

**[0353]** Etapa 7: Una mezcla de N-(2-(6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)-2-(4-clorofenil)etil)prop-2-en-1-amina (0,441 g, 1,08 mmoles), 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (0,507 g, 3,24 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,013 g, 0,011 mmoles) y DCM (4 ml) se calentó a 35 °C bajo N<sub>2</sub> durante 4 horas. Después de enfriarse se evaporó el DCM. El residuo resultante se recogió en éter, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se disolvió en THF (8 ml). Se añadieron Boc<sub>2</sub>O (0,28 g, 1,3 mmoles) y Et<sub>3</sub>N (0,23 ml, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc, 6:1) dando 2-(6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)-2-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,39 g, 77%) como un sólido. EM-CL (APCI+) m/z 467,469 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 3,71 min.

**[0354]** Etapa 8: Se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,25 g, 1,0 mmoles), 2-(6-bromobenzo[d]isotiazol-3-il)-2-(4-clorofenil)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,39 g, 0,83 mmoles) y acetato de potasio (0,25 g, 2,5 mmoles) a DMF (4 ml). La disolución de reacción se desoxigenó y luego se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II):diclorometano (34 mg, 0,042 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc, 8:1) dando 2-(4-clorofenil)-2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isotiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,36 g, 84%) como un sólido. EM-CL (APCI+) m/z 515, 517 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 4,96 min.

**[0355]** Etapa 9: Se añadieron DMF (3 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (0,38 ml, 0,76 mmoles) a un matraz lavado con nitrógeno que contiene 2-(4-clorofenil)-2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isotiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0,291 mmoles), 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (117 mg, 0,350 mmoles) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II):diclorometano (12 mg, 0,015 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub>

acuoso saturado y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexanos:EtOAc (4:1 a 1:1) dando 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(4-clorofenil)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (102 mg, 51%) como un aceite. EM-CL (APCI+) m/z 630, 632 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 4,68 min.

5

**[0356]** Etapa 10: Se añadió disolución acuosa 1 N de LiOH (0,30 ml, 0,30 mmoles) a una disolución con agitación de 4-nitrobenzoato de (5R,7R)-4-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(4-clorofenil)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (102 mg, 0,149 mmoles) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH, 60:1) dando 2-(4-clorofenil)-2-(6-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (62 mg, 78%) como un aceite. EM-CL (APCI+) m/z 537, 539 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 3,99 min.

10

**[0357]** Etapa 11: Una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-(6-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)benzo[d]isotiazol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (41 mg, 0,076 mmoles) en DCM se trató con HCl 4 N en dioxano (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se trituró con éter (dos veces) dando triclorhidrato de (5R,7R)-4-(3-(2-amino-1-(4-clorofenil)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (32 mg, 77%). EM-CL (APCI+) m/z 437, 439 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 2,48 min.

20

**[0358]** Etapa 12: Se añadió DIEA (0,035 ml, 0,20 mmoles) a una suspensión con agitación de triclorhidrato de (5R,7R)-4-(3-(2-amino-1-(4-clorofenil)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (22 mg, 0,050 mmoles) en DCE (1,5 ml). La suspensión se agitó hasta que se disolvió. Se añadió una disolución de acetona (0,022 ml, 0,30 mmoles) en THF (0,3 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el que se añadió Na(OAc)<sub>3</sub>BH (27 mg, 0,13 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM:amoníaco 7 N en MeOH, 30:1) dando la base libre, que se recogió en DCM y se acidificó con HCl 2 N en éter. La eliminación de los disolventes a presión reducida dio triclorhidrato de (5R,7R)-4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-(isopropilamino)etil)benzo[d]isotiazol-6-il)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. EM-CL (APCI+) m/z 479, 481 [M+H]<sup>+</sup>; Rt = 2,69 min.

30

**[0359]** Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención, como se define por las reivindicaciones. Así, la anterior descripción se considera ilustrativa solo de los principios de la invención.

35

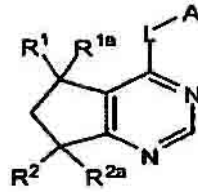
**[0360]** Las palabras “comprenden”, “que comprenden”, “incluyen”, “que incluye” e “incluye”, cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no excluyen la presencia o adición de una o varias de otras características, números enteros, componentes, etapas, o grupos de los mismos.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la fórmula I:

5



10

I

15

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F;

20

R<sup>2</sup> está seleccionado de hidrógeno, OH, OCH<sub>3</sub> o F;

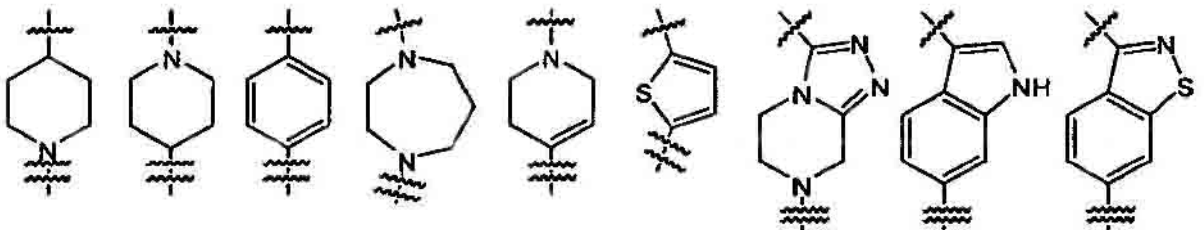
R<sup>2a</sup> está seleccionado de hidrógeno, metilo o F, o

25

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son oxo;

L está seleccionado de:

30



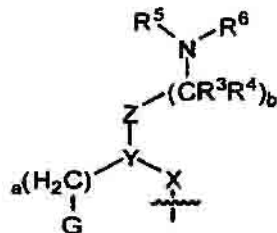
35

40

en las que la línea ondulada sencilla es donde L se une a A y la línea ondulada doble es donde L se une a la pirimidina;

A es:

45



50

55

X es un enlace directo de L a Y, CH<sub>2</sub>, O, C=O, NH o C(=O)NH;

Y es CH o N;

Z está ausente, CH<sub>2</sub> o O, en la que L, X, Y, Z y b están seleccionados de manera que cualquier nitrógeno no esté unido directamente a otro nitrógeno;

5 G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R<sup>a</sup> o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno o metilo;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

a es 0 ó 1;

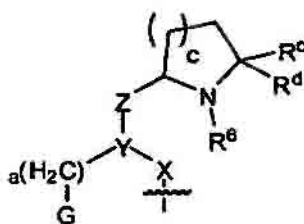
b es 0, 1 ó 2; y

15

cada R<sup>a</sup> es independientemente halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, -OCH<sub>2</sub>-fenilo, NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, piperidina, pirrolidina, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OH, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; o

20 b es 1, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene la estructura:

25



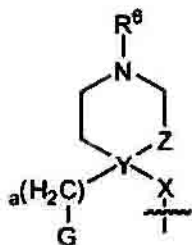
30

35 R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo; y

c es 1 ó 2; o

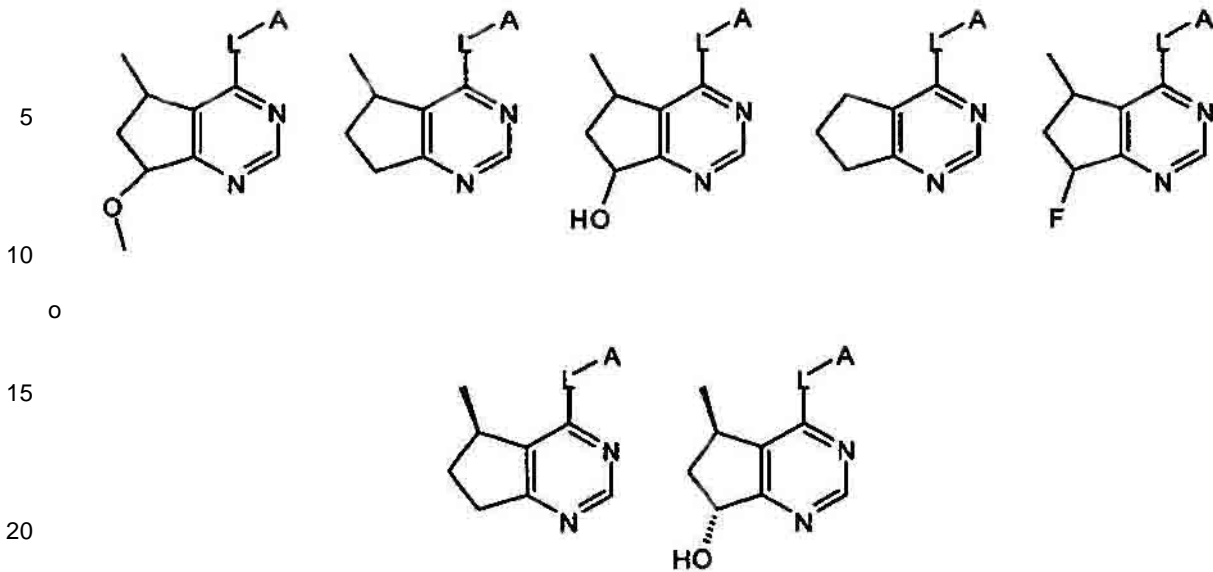
40 b es 1, Z es CH<sub>2</sub> y R<sup>5</sup> e Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene la estructura:

45



50

55 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la fórmula I se selecciona de:

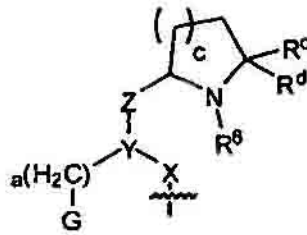


3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es un enlace directo de L a Y, Y es CH y Z es O, o X es C(=O)NH, Y es CH y Z está ausente.
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es un enlace directo de L a Y, Y es CH y Z está ausente.
- 30 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es NH, Y es CH y Z está ausente, o X es C=O, Y es N, Z está ausente y b es 1 ó 2.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X es C=O, Y es CH y Z está ausente.
- 35 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno o metilo.
- 40 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sup>5</sup> está seleccionado de hidrógeno metilo, isopropilo y *terc*-butilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo.
- 45 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que b es 1, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, de forma que A tiene la estructura A8:

50

55

5



10

A8

en la que c es 1 ó 2;

15

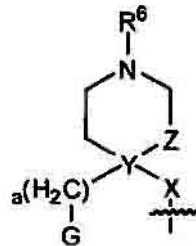
R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo; y

R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o

20

en la que b es 1, Z es CH<sub>2</sub> y R<sup>5</sup> e Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo, y R<sup>6</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH o O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), de forma que A tiene la estructura A9:

25



30

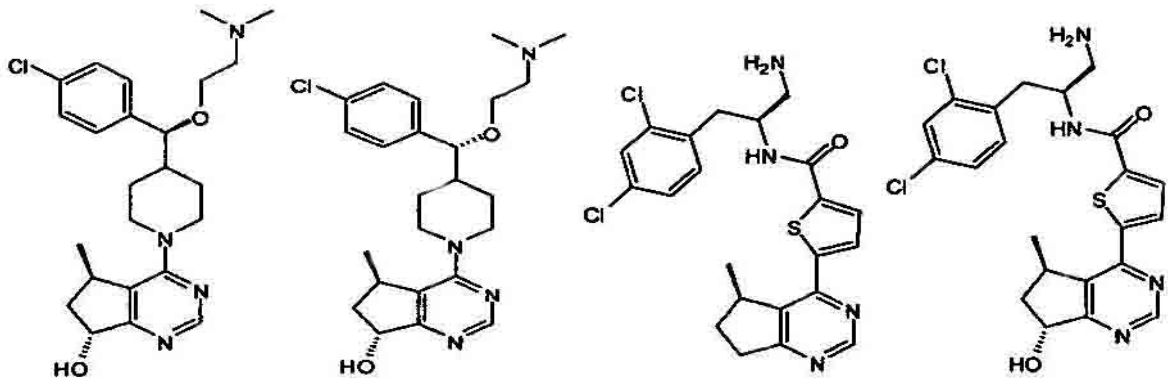
35

A9

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que G está seleccionado de 40 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 2,4-diclorofenilo.

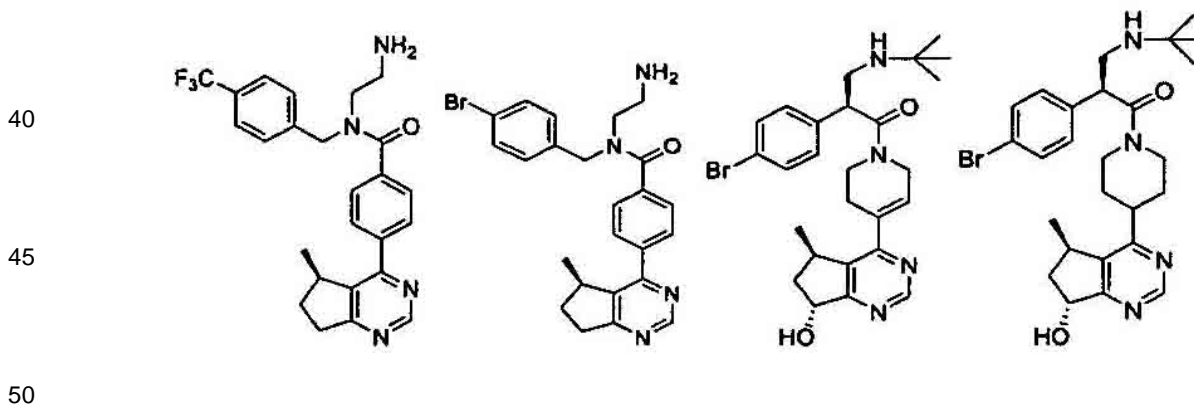
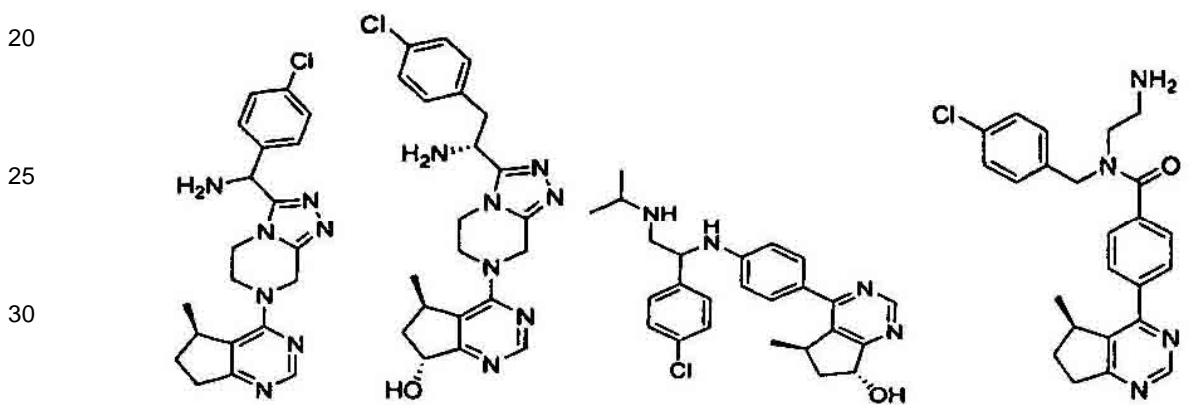
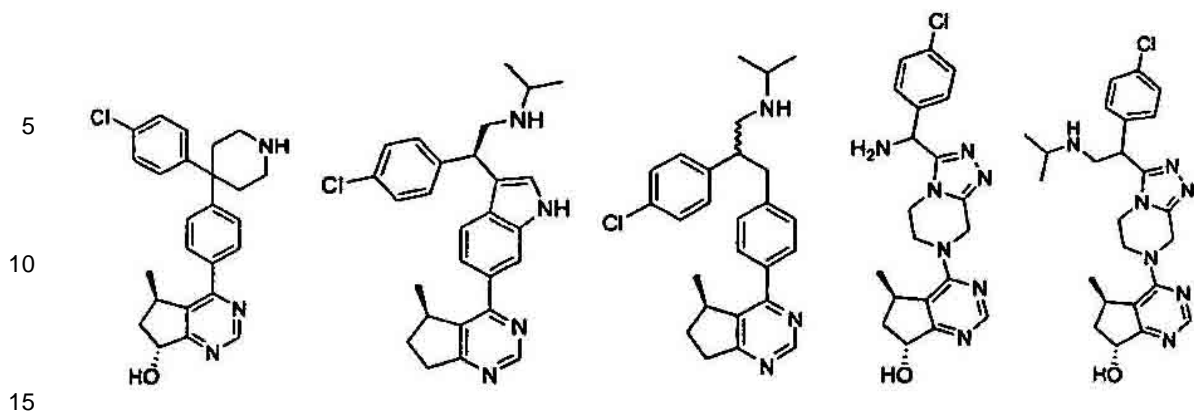
13. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de las estructuras:

45

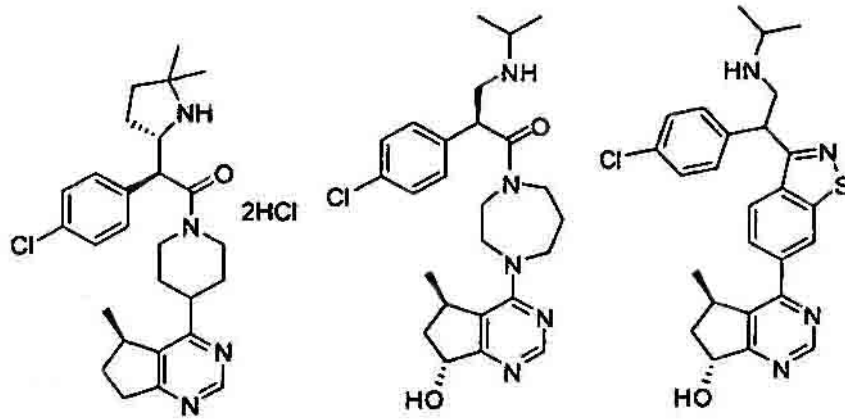


50

55



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55



14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa.