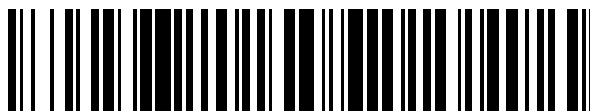


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 879**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2008** **E 08847151 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2217226**

54 Título: **Inhibidores de péptido desformilasa**

30 Prioridad:

09.11.2007 US 986631 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2015

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**QIN, DONGHUI;
NORTON, BETH;
LIAO, XIANGMIN;
KNOX, ANDREW, NICHOLSON;
FANG, YUHONG;
LEE, JINHWA;
DREABIT, JASON, CHRISTOPHER;
CHRISTENSEN, SIEGFRIED, BENJAMIN, IV;
BENOWITZ, ANDREW, B. y
AUBART, KELLY, M.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 549 879 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

Inhibidores de péptido desformilasa

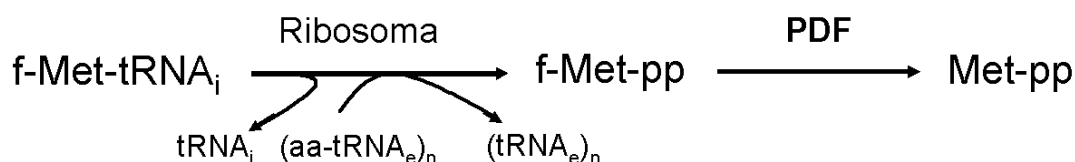
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de {2-(alquil)-3-[2-(5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida, a composiciones que los contienen y al uso de dichos compuestos en la inhibición de la actividad péptido desformilasa bacteriana (PDF) y en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Antecedentes de la invención

10 La síntesis de proteínas bacterianas empieza con N-formil-metionil-ARNt (f-Met-tRNA_i) y, como consecuencia, todos los polipéptidos recién sintetizados contienen un extremo N-formil-metionina (f-Met-pp) (Esquema I). La péptido desformilasa (PDF) es una metaloenzima que retira el grupo N-formilo de los polipéptidos según salen del ribosoma durante el proceso de elongación [Adams, J.M. (1968) J. Mol. Biol. 33, 571-589; Livingston, D.M. y Leder, P. (1969) Biochemistry 8, 435-443; Ball, L.A. y Kaesberg, P. (1973) J. Mol. Biol. 79, 531-537]. Dependiendo de la naturaleza de su segundo aminoácido, los polipéptidos se procesan adicionalmente por la metionina amino peptidasa (MAP) para producir la proteína madura. La desformilación juega un papel indispensable en la maduración de las proteínas ya que la MAP, una enzima esencial para el crecimiento bacteriano, no puede hidrolizar péptidos bloqueados en el extremo N.

Esquema I. Papel de la PDF en la síntesis de proteínas

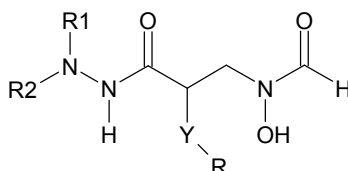


20 La PDF es ubicua en bacterias, con al menos un gen *pdf* presente en todos los genomas bacterianos secuenciados hasta la fecha.

25 La PDF no interviene en las síntesis de proteínas citoplásmicas eucariotas en las que no está implicada una N-formilación, pero se han identificado proteínas PDF codificadas en el núcleo, que contienen una señal de localización en el cloroplasto/mitocondria, en parásitos, plantas y mamíferos, incluyendo seres humanos. La PDF es esencial en orgánulos vegetales y de parásitos ya que sus genomas codifican varias proteínas que requieren desformilación para su actividad, pero hay pruebas que sugieren que esto no ocurre en animales. De hecho, la caracterización de la PDF mitocondrial humana ha demostrado que es mucho menos activa que su homóloga bacteriana. Además, los inhibidores de la PDF que son activos contra la enzima PDF humana *in vitro* no tienen ningún efecto sobre el crecimiento de líneas celulares humanas normales [Nguyen, K.T., Hu, X., Colton, C., Chakrabarti, R., Zhu, M.X. and Pei, D. (2003) Biochemistry 42, 9952-9958].

30 Por lo tanto, los inhibidores de la PDF representan una nueva clase prometedora de agentes antibacterianos con un nuevo modo de acción que cubre un amplio espectro de patógenos.

En la técnica se han descrito inhibidores de PDF. Se han presentado solicitudes de patente sobre derivados de hidrazina-3-oxopropil hidroxiformamida de la siguiente fórmula, véanse los documentos WO 03/101442 y WO2006/055663.

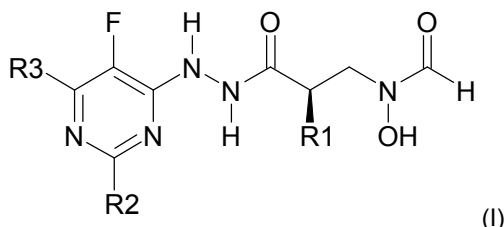


35 Por ejemplo, el documento WO 03/101442 desvela compuestos en los que Y-R es ciclopentilmetilo, R1 es H y R2 es pirimidinilo sustituido.

40 Por lo tanto, se ha intentado preparar compuestos que inhiben la actividad PD y en la técnica se han descrito varios de estos compuestos. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de inhibidores de PDF que puedan usarse en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados de {2-(alquil)-3-[2-(5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida, a composiciones que los contienen y al uso de dichos compuestos en la inhibición de la actividad péptido desformilasa bacteriana (PDF) y en el tratamiento de infecciones bacterianas. Específicamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que R1, R2 y R3 se definen a continuación y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de esta invención son inhibidores de péptido desformilasa bacteriana y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 proporciona un espectro de FT-IR de la Forma polimórfica 1 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en cm^{-1} y el eje y es la absorbancia.

La Figura 2 proporciona un espectro de FT-IR de la Forma polimórfica 2 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en cm^{-1} y el eje y es la absorbancia.

La Figura 3 proporciona un espectro de FT-Raman de la Forma polimórfica 1 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en cm^{-1} y el eje y es la intensidad.

La Figura 4 proporciona un espectro de FT-Raman de la Forma polimórfica 2 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en cm^{-1} y el eje y es la intensidad.

La Figura 5 proporciona un espectro de FT-Raman de la Forma polimórfica 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en cm^{-1} y el eje y es la intensidad.

La Figura 6 proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma polimórfica 1 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en grados 2 theta y el eje y es la intensidad.

La Figura 7 proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma polimórfica 2 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en grados 2 theta y el eje y es la intensidad.

La Figura 8 proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma polimórfica 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x está en grados 2 theta y el eje y es la intensidad.

La Figura 9 proporciona un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la Forma polimórfica 1 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje y es el flujo de calor (Wattios/gramo). El evento térmico a 132°C corresponde a la conversión exotérmica de forma en estado sólido de la Forma 1 en la Forma 3.

La Figura 10 proporciona un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la Forma polimórfica 2 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje y es el flujo de calor (Wattios/gramo).

La Figura 11 proporciona un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la Forma polimórfica 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura ($^{\circ}\text{C}$) y el eje y es el flujo de calor (Wattios/gramo).

La Figura 12 proporciona un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica 1 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura (°C) y el eje y es el cambio de peso en porcentaje.

5 La Figura 13 proporciona un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica 2 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura (°C) y el eje y es el cambio de peso en porcentaje.

La Figura 14 proporciona un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma polimórfica 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. El eje x es la temperatura (°C) y el eje y es el cambio de peso en porcentaje.

10 descripción detallada de la invención

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los elementos. Las abreviaturas y los símbolos utilizados en esta memoria están de acuerdo con el uso común de dichas abreviaturas y símbolos por parte de los especialistas en las técnicas químicas y biológicas. Específicamente, en los ejemplos, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

15	g (gramos);	mg (miligramos);
	kg (kilogramos);	µg (microgramos);
	l (litros);	ml (mililitros);
	µl (microlitros);	psi (libras por pulgada al cuadrado);
	M (molar);	mM (milimolar);
20	µM (micromolar);	nM (nanomolar);
	pM (picomolar);	nm (nanómetros);
	mm (milímetros);	p (peso);
	N (Normal);	CFU (unidades de formación de colonia);
	I. V. (por vía intravenosa);	Hz (Hertz);
25	MHz (megahertzios);	mol (moles);
	mmol (milimoles);	TA (temperatura ambiente);
	min (minutos);	h (horas);
	p.e. (punto de ebullición);	TLC (cromatografía en capa fina);
	T _r (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
30	MeOH (metanol);	<i>i</i> -PrOH (isopropanol);
	TEA (trietilamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
	TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
	DMSO (dimetilsulfóxido);	EtOAc (acetato de etilo);
	DME (1,2-dimetoxietano)	DCM (diclorometano);
35	DCE (dicloroetano);	DMF (<i>N,N</i> -dimetilformamida);
	DMPU (<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea);	CDI (1,1-carbonildiimidazol);
	IBCF (cloroformiato de isobutilo);	AcOH (ácido acético);
	HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);	
	THP (tetrahidropirano);	NMM (<i>N</i> -metilmorfolina);
40	Pd/C (Paladio sobre Carbono);	MTBE (<i>tert</i> -butil metil éter);

	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);
	EDC (hidrocloruro de 1-[(3-dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida);	
	Boc (<i>terc</i> -butiloxicarbonilo);	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo);
	DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benciloxicarbonilo);
5	Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
	TIPS (triisopropilsililo);	TBS (<i>t</i> -butildimetilsililo);
	DMAP (4-dimetilaminopiridina);	BSA (albúmina sérica de bovino)
	NAD (dinucleótido de nicotinamida adenina);	
10	HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución);	
	LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas);	
	BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
	TBAF (fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio);	
	HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio).	
15	HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinatansulfónico);	
	DPPA (difetilfosforil azida);	LAH (hidruro de litio y aluminio);
	fHNO ₃ (HNO ₃ fumante);	NaOMe (metóxido sódico);
	EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);	
	TMEDA (N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etandiamina);	
20	NBS (N-bromosuccinimida);	DIPEA (diisopropiletilamina);
	dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno); y	
	NIS (N-yodosuccinimida).	

Cada vez que se menciona "éter" significa éter dietílico y "salmuera" significa una solución acuosa saturada de NaCl.

Términos y definiciones

25 **"Alquilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros. Por ejemplo, alquilo C₁-C₇ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono miembros. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquilo incluye metilo, etilo, propilo (*n*-propilo e isopropilo), butilo (*n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo), pentilo (*n*-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo.

30 **"Alquenilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alquenilo C₂-C₆ se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono miembros. En ciertas realizaciones, los grupos alquenilo tienen un doble enlace carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alquenilo tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro de la cadena. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alquenilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquenilo ramificados, representativos, tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquenilo incluye etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

35 **"Alcoxi"** se refiere a un resto alquilo unido mediante un enlace oxígeno (es decir, un grupo -O-alquilo C₁-C₆ en el que C₁-C₆ se define en la presente memoria). Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

40 **"Alquinilo"** se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros y que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono dentro de la cadena. Por ejemplo, alquinilo C₂-C₆ se refiere a un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos miembros. En ciertas realizaciones, los

grupos alquinilo tienen un triple enlace carbono-carbono dentro de la cadena. En otras realizaciones, los grupos alquinilo tienen más de un triple enlace carbono-carbono dentro de la cadena. Por claridad, las cadenas de hidrocarburo insaturadas que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono dentro de la cadena y uno o más dobles enlaces carbono-carbono dentro de la cadena se denominan grupos alquinilo. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alquinilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Alquinilo incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromáticos. Los grupos arilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos. Un anillo de arilo monocíclico se refiere a fenilo. Anillos arilo bicíclicos se refieren a naftilo y a anillos en los que el fenilo está condensado con un anillo cicloalquilo o cicloalquenilo que tiene 5, 6 o 7 átomos de carbono miembros. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos miembros. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Cicloalquenilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado que tiene el número especificado de átomos de carbono miembros y que tiene un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalquenilo C₃-C₆ se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono miembros. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los anillos cicloalquenilo no son aromáticos. Los grupos cicloalquenilo son sistemas anulares monocíclicos. Los grupos cicloalquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Cicloalquenilo incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y ciclohexadienilo.

La expresión **"exceso enantiomérico"** o **"ee"** es el exceso de un enantiómero con respecto al otro, expresado como porcentaje. De acuerdo con esto, puesto que los dos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (ee 0%). Sin embargo, si se ha enriquecido un enantiómero de manera que constituye el 95% del producto, el exceso enantiomérico sería 90% (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95%, menos la cantidad del otro enantiómero, 5%).

La expresión **"enriquecido enantioméricamente"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor que cero. Por ejemplo, enantioméricamente enriquecido se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es mayor de 50% de ee, mayor de 75% de ee o mayor de 90% de ee.

La expresión **"enantioméricamente puro"** se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 99% o superior.

"Halo" se refiere a los radicales halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

El término **"haloalquilo"** se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo miembro dentro del grupo alquilo ha sido reemplazado por halo. El número de sustituyentes halo incluye, pero sin limitación, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye monofluorometilo, difluoroetilo y trifluorometilo.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 5, adecuadamente de 1 a 4, más adecuadamente 1 o 2 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la presente memoria. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos miembros. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen 8 a 10 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen los anillos en los que el heteroarilo primario y el anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo monocíclico secundario están unidos, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados. Heteroarilo incluye, entre otros, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinnolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotienilo, furopiridinilo, naftiridinilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidinilo y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridinilo.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

El término **"heterocicloalquilo"** hace referencia a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembros del anillo. Los anillos heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener heteroátomos diferentes. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se definen en la

5 presente memoria. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o son anillos bicíclicos condensados, espiro o enlazados. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 4 a 7 átomos miembros. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos miembros. En algunas realizaciones, heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está insaturado, pero no es aromático. Heterocicloalquilo incluye, entre otros, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1-pirazolidinilo, azepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-ditianilo, azetidino, isoxazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo; azabicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[4.3.0]nonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo, oxabicyclo[2.2.1]heptilo, hexahidro-1H-azepinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, tetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrolilo; tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-(3H)-ilo; hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-(1H)-ilo; octahidropirazino[1,2-a]azepin-(1H)-ilo; hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-(1H)-ilo; hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo; 10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decilo; octahidro-1(2H)-quinoxalinilo; octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazinilo; hexahidrofuro[3,4-b]pirazin-(2H)-ilo; octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridinilo; 4,7-diazaespiro[2.5]octilo; y 5-azaespiro[2.4]heptilo.

La expresión "**átomos miembros**" hace referencia al átomo o átomos que forman una cadena o un anillo. Cuando en una cadena, y dentro de un anillo, están presentes más de un átomo miembro, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente dentro de la cadena o anillo. Los átomos que forman un grupo sustituyente de una cadena o anillo no son átomos miembros de la cadena o anillo.

20 "**Opcionalmente sustituido**" indica que un grupo, tal como alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo, puede estar sin sustituir, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se definen en la presente memoria.

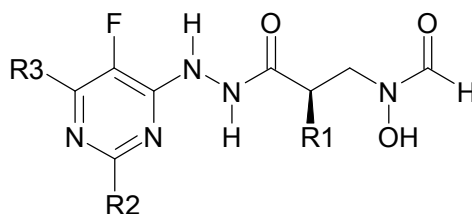
25 "**Farmacéuticamente aceptable**" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin inducir una toxicidad o irritación excesiva u otro problema o complicación, que corresponde a con una proporción beneficio/riesgo razonable.

30 "**Sustituido**" con respecto a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se reemplazan por un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimente espontáneamente ninguna transformación, tal como por hidrólisis, redistribución, ciclación o eliminación, y que sea lo suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según sea apropiado) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un solo átomo miembro dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En la presente memoria se definen sustituyentes adecuados para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

40 "**Sulfanilo**" se refiere a un resto alquilo unido mediante un enlace azufre (es decir, un grupo -S-alquilo C₁-C₆ en el que el alquilo C₁-C₆ es como se define en la presente memoria). Los ejemplos de grupos sulfanilo incluyen tiometilo y tioetilo.

Compuestos

La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula I:



(I)
45 en la que

R1 es -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃; ciclopropilo; alcoxi C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; sulfanilo C₁-C₃; heteroarilo de 5 miembros; heterocicloalquilo de 5 miembros; halógeno; hidroximetilo; y -NRaRb;

R3 es -NR4R5; en el que R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6;

en el que cada R6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R7; hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; -C(O)ORc; heterocicloalquilo; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un -NRaRb o pirrolidinilo; oxo; ciano; -NRaRb; fenilo; heteroarilo; y halo;

cada R7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; halógeno; fenilo; ciano; -NRaRb; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, heterocicloalquilo o un grupo -NRaRb; heterocicloalquilo; y heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, -NRaRb o hidroxilo;

cada Ra se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, metoxi o dimetilamina;

cada Rb se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₃;

cada Rc se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo metoxi; fenilo; heterocicloalquilo; y heteroarilo; y

n es un número entero de 0 a 2;

o una sal del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales, diastereómeros u otras formas estereoisoméricas, o en forma de mezclas de los mismos. Los centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono quirales, pueden estar presentes también en un sustituyente, por ejemplo, en un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula I que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas diastereoméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantiomérica y diastereoméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, esta resolución se puede llevar a cabo (1) formando sales, complejos, u otros derivados, diastereómeros; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, por oxidación enzimática o reducción; o (3) por cromatografía líquida o de gas-líquido en un medio quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El especialista apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en una sal diastereomérica, complejo o derivado, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. De manera alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros específicos mediante síntesis asimétrica, empleando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o bien convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos según la fórmula I pueden contener también dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no esté especificada la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura abarque el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z), y todas las mezclas de los mismos. De manera similar, en la fórmula I están incluidas también todas las formas tautómeras, existan tales tautómeros en equilibrio o bien se presenten predominantemente en una forma.

En algunas realizaciones, los compuestos según la fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. En algunas otras realizaciones, los compuestos según la fórmula I pueden contener un grupo funcional básico. Por lo tanto, el especialista apreciará que pueden prepararse sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula I. De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula I sobre la base libre o ácido libre respectivo debido, por ejemplo, a que dichas sales pueden conferir una mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, facilitando de esta manera la formulación en una forma de dosificación. Por consiguiente, la invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Sales de ácidos: Las sales de adición adecuadas se forman a partir de ácidos y son ejemplos hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, maleato, malato, fumarato, malonato, lactato, tartrato, citrato, formiato, gluconato, succinato, piruvato, oxalato, oxaloacetato, trifluoroacetato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico e isetionato.

Sales de bases: Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y que presentan mínimos efectos toxicológicos indeseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuados, respectivamente.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula I y a sales de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "un compuesto de la invención" también aparece en la presente memoria y se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I y a sus sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o en forma no cristalina o como una mezcla de ambas. En cuanto a los compuestos de la invención que se encuentran en forma cristalina, el experto en la técnica apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los cuales se incorporan moléculas de disolvente dentro de la red cristalina, durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la red cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la estructura reticular cristalina se denominan típicamente "hidratos." Los hidratos incluyen los hidratos estequiométricos y también composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

20 El especialista en la técnica apreciará, además, que algunos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo los distintos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (es decir, la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos." La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero se diferencian en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos muestran típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para la identificación. El especialista apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos usados para preparar el compuesto, o usando procedimientos de aislamiento y purificación diferentes. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión, o disolvente, pueden dar lugar a polimorfos. Además, en ciertas condiciones un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo.

35 En una realización de la presente invención, R1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 , donde n es 1. Adecuadamente, R1 es $-CH_2$ -ciclopropilo.

En otra realización de la presente invención, R2 es alquilo C_1-C_3 ; alcoxi C_1-C_3 ; haloalquilo C_1-C_3 ; sulfanilo C_1-C_3 ; o halo. Adecuadamente, R2 es metilo; etilo; tiometilo; tioetilo; fluorometilo; difluorometilo; 1-fluorometilo; cloro; ciclopropilo; o metoxi. Adecuadamente, R2 es metilo; etilo; tiometilo; o cloro.

40 R3 es $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos para formar un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6. Adecuadamente, R3 es $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando azetidino; pirrolidino; piperazino; morfolino; 2,5-dihidro-1H-pirrolilo; hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-(1H)-ilo; isoxazolidinilo; hexahidropirrolilo[1,2-a]pirazin-(1H)-ilo; o 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6.

45 En otra realización de la presente invención, R3 es $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando 1-piperidino; 4-tiomorfolino; 1-pirazolidino; tetrahidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrolilo; tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-(3H)-ilo; hexahidropirrolilo[3,4-c]pirrol-(1H)-ilo; hexahidropirrolilo[1,2-a]pirazin-(1H)-ilo; hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-(1H)-ilo; hexahidrofuro[3,4-b]pirazin-(2H)-ilo; octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo; octahidropirazino[1,2-a]azepin-(1H)-ilo; octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo; octahidro-1H-ciclopenta[b]pirazinilo; octahidro-1(2H)-quinoxalino; octahidro-6H-pirrolilo[3,4-b]piridinilo; 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo; 4,7-diazaespiro[2.5]octilo; 5-azaespiro[2.4]heptilo; o 10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decilo.

50 Adecuadamente, R3 es $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando azetidino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R6, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en metilo; etilo; flúor; metoxi; hidroxilo; hidroximetilo; ciclopropilo; dimetilamino; etilmetilamino; $-CH_2$ -dimetilamino; morfolino; pirrolidino; $-CH_2$ -pirrolidino; y piridinilo.

Adecuadamente, R3 es $-NR_4R_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando pirrolidino opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6, cada uno seleccionado independientemente entre el

- grupo que consiste en metilo; metoxi; $-\text{CH}_2$ -metoxi; hidroxilo; hidroximetilo; hidroxietilo; dimetilamino; etilmetilamino; $-\text{CH}_2$ -dimetilamino; $-\text{CH}_2$ -pirrolidinilo; $-\text{CH}_2$ -morfolinilo; piridinilo; 2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletilo; fluorometilo; $-\text{CH}_2$ -2-hidroxietilmetilamino; $-\text{CH}_2$ -2-metoxietilamino; ciano; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 1-(dimetilamino)ciclopropilo; $-\text{CH}_2$ -etiletilmetilamino; $-\text{CH}_2$ -dietilamino; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2$ -piperidinilo; $-\text{CH}_2$ -isopropilmetilamino; $-\text{CH}_2$ -propilmetilamino; $-\text{NHCOOCH}_3$; $-\text{CH}_2$ -3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilo; y (cis)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-ilo.
- Adecuadamente, R3 es $-\text{NR}_4\text{R}_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando piperazinilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en metilo; etilo; isopropilo; hidroximetilo; hidroxietilo; $-\text{CH}_2$ -O- CH_3 ; y $-\text{COOCH}_3$.
- 10 Adecuadamente, R3 es $-\text{NR}_4\text{R}_5$, donde R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazinilo.
- En otra realización de la presente invención, R6 es alquilo C_1 - C_3 , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R7; hidroxilo; alcoxi C_1 - C_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{NRaRb}$; o $-\text{NRaRb}$. Adecuadamente, R6 es metilo; etilo; isopropilo; metoxi; hidroxilo; dietilamino; o *N,N*-dimetilacetamido.
- 15 En otra realización, R6 es heteroarilo. Adecuadamente, R6 es un heteroarilo de 6 miembros. Adecuadamente, R6 es piridinilo.
- En otra realización de la presente invención, R7 es alcoxi C_1 - C_3 ; hidroxilo; o $-\text{NRaRb}$. Adecuadamente, R7 es metoxi.
- 20 En otra realización, R7 es heterocicloalquilo. Adecuadamente, R7 es un heterocicloalquilo de 6 miembros. Adecuadamente, R7 es morfolinilo.
- En otra realización, R7 es heteroarilo. Adecuadamente, R7 es piridinilo; 1,3-tiazolilo; tienilo; furanilo; imidazolilo; 1H-benzamidazolilo; 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilo; o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo.
- En otra realización de la presente invención, Ra y Rb son los dos metilo.
- En otra realización de la presente invención, Rc es heterocicloalquilo. Adecuadamente, Rc es pirrolidinilo.
- 25 Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la que:
- R1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_2 - C_7 y $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_1 - C_3 ; ciclopropilo; alcoxi C_1 - C_3 ; haloalquilo C_1 - C_3 ; sulfanilo C_1 - C_3 ; heteroarilo de 5 miembros; heterocicloalquilo de 5 miembros; halógeno; hidroximetilo; y $-\text{NRaRb}$;
- 30 R3 es $-\text{NR}_4\text{R}_5$; en el que R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6;
- cada R6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 , opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R7; hidroxilo; alcoxi C_1 - C_3 ; $-\text{C}(\text{O})\text{NRaRb}$; $-\text{C}(\text{O})\text{Rc}$; heterocicloalquilo; cicloalquilo C_3 - C_6 ; oxo; ciano; $-\text{NRaRb}$; fenilo; heteroarilo; y halo;
- 35 cada R7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C_1 - C_3 ; halógeno; fenilo; ciano; $-\text{NRaRb}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NRaRb}$; $-\text{C}(\text{O})\text{Rc}$; cicloalquilo C_3 - C_6 , opcionalmente sustituido con un hidroxilo, heterocicloalquilo o un grupo $-\text{NRaRb}$; heterocicloalquilo; y heteroarilo;
- cada Ra se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1 - C_3 ;
- cada Rb se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y alquilo C_1 - C_3 ;
- 40 cada Rc se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1 - C_3 ; fenilo; heterocicloalquilo; y heteroarilo; y
- n es un número entero de 0 a 2.
- Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la que:
- R1 es $-\text{CH}_2$ -ciclopentilo;
- 45 R2 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo; etilo; tiometilo; tioetilo; fluorometilo; difluorometilo; 1-fluorometilo; cloro; ciclopropilo; o metoxi;
- R3 es $-\text{NR}_4\text{R}_5$; en el que R4 y R5 se unen junto con el átomo de N al que están unidos, formando un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6;

cada R6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R7; hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; C(O)ORc; heterocicloalquilo; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un -NRaRb o pirrolidinilo; oxo; ciano; -NRaRb; fenilo; heteroarilo; y halo;

5 cada R7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; halógeno; fenilo; ciano; -NRaRb; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, heterocicloalquilo o un grupo -NRaRb; heterocicloalquilo; y heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, -NRaRb o hidroxilo;

cada Ra se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi o dimetilamina;

cada Rb se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₃; y

10 cada Rc se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un grupo metoxi; fenilo; heterocicloalquilo; y heteroarilo.

Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinilo)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

15 [(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

20 [(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

25 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(metiloxi)-1-azetidilil]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

30 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3R)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

35 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3S)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

40 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

45 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(2-isoxazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;

- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3S)-3-idroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- 5 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3R)-3-idroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- 10 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(2-idroxi-etil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- 15 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-idroxi-formamida;
- ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)idroxi-formamida;
- 20 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-idroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)idroxi-formamida;
- ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3R)-3-idroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)idroxi-formamida;
- ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)idroxi-formamida;
- 25 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)idroxi-formamida;
- [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- 30 [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- [(2R)-3-{2-[2-cloro-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-[3-(metiloxi)-1-azetidil]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- 35 [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- 40 [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida;
- 45 [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]idroxi-formamida; y
- [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazinol[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-

(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

o una sal de los mismos.

Una realización de la presente invención es un compuesto que es [(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida o una sal de la misma.

Otra realización de la presente invención es un compuesto que es [(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida o una sal de la misma.

Otra realización de la presente invención es un compuesto que es [(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida o una sal de la misma.

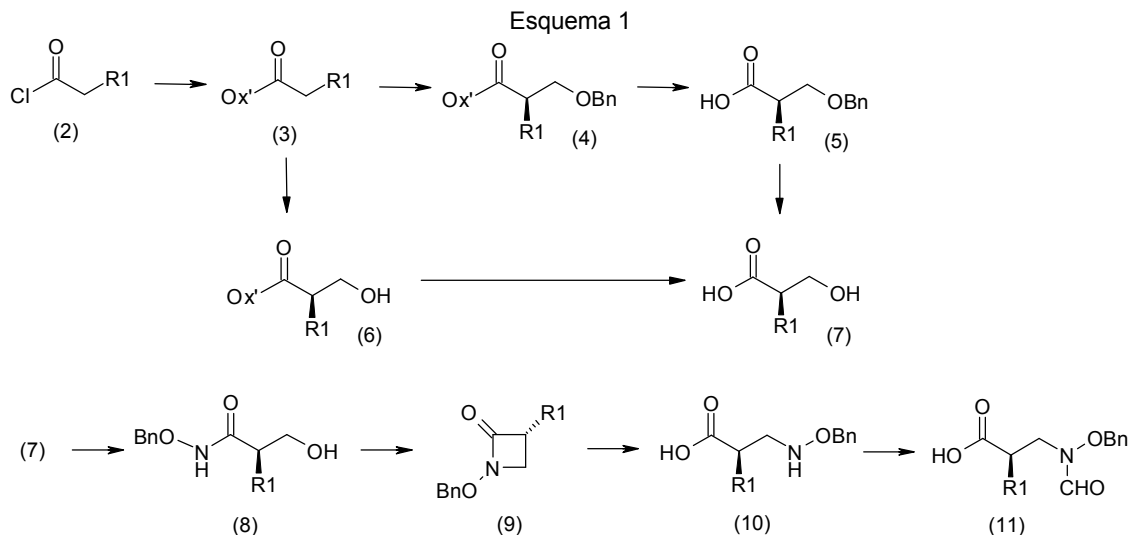
Otra realización de la presente invención es un compuesto que es [(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida o una sal de la misma.

Otra realización de la presente invención es un compuesto que es ((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida o una sal de la misma.

15 Preparación de los compuestos

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se preparan usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en los siguientes esquemas de reacción generales.

El especialista apreciará que si un sustituyente descrito en la presente memoria no es compatible con los métodos sintéticos que aquí se han descrito, se puede proteger el sustituyente con un grupo protector adecuado, que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado dentro de la secuencia de reacciones, para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto objetivo deseado. Los grupos protectores adecuados, y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante el empleo de dichos grupos protectores adecuados, se conocen bien por los especialistas en la técnica, y se pueden encontrar ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos se puede seleccionar específicamente un sustituyente para que sea reactivo en las condiciones de reacción empleadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que o bien es útil como un compuesto intermedio o bien es un sustituyente deseado en un compuesto objetivo.

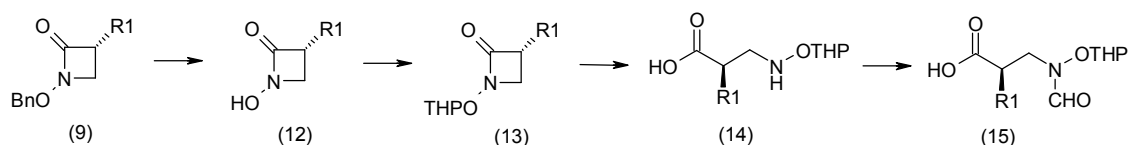


Como se muestra en el Esquema 1, puede prepararse (11) haciendo reaccionar un cloruro de ácido apropiado (2) con un agente quiral, tal como (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (oxazolidinona quiral de Evans), en presencia de una base, tal como n-butilitio, para producir el intermedio quiral (3). El tratamiento del compuesto (3) con una base, tal como diisopropiletilamina, en presencia de un agente quelante, tal como tetracloruro de titanio, en un disolvente, tal como tetrahydrofurano, seguido de la adición de un electrófilo, tal como cloruro de benciloximetilo, proporciona el compuesto (4). La conversión del compuesto (4) en el hidroxiaácido correspondiente (7) puede conseguirse por una secuencia que comprende escisión oxidativa de la oxazolidinona quiral, usando, por ejemplo, H₂O₂ e hidróxido de litio, para dar el intermedio respectivo (5), seguido de hidrogenólisis, para producir el intermedio (7). El compuesto (3) también puede convertirse en el intermedio (7) en un procedimiento alternativo de dos etapas. Para esta

transformación, puede tratarse (3) con una base, tal como diisopropiletilamina, en presencia de un agente quelante, tal como tetracloruro de titanio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, seguido de la adición de trioxano o un equivalente de formaldehído alternativo apropiado para proporcionar el compuesto (6), que después se somete a escisión oxidativa de la oxazolidinona quiral, usando, por ejemplo, H₂O₂ e hidróxido de litio, para dar el ácido respectivo (7).

El acoplamiento del ácido (7) con benciloxiamina en presencia de agentes de acoplamiento, tales como EDC y DMAP, produce la amida (8). Ésta puede ciclarse para dar la azetidín-2-ona (9) usando condiciones de Mitsunobu. La hidrólisis de la azetidín-2-ona (9), usando, por ejemplo, hidróxido de litio en un disolvente apropiado, da el ácido correspondiente (10). La conversión del compuesto (10) en el producto (11) puede conseguirse usando un agente de formilación apropiado, tal como ácido fórmico/anhídrido acético o formiato de metilo, en reactivos puros o en un disolvente apropiado, tal como diclorometano.

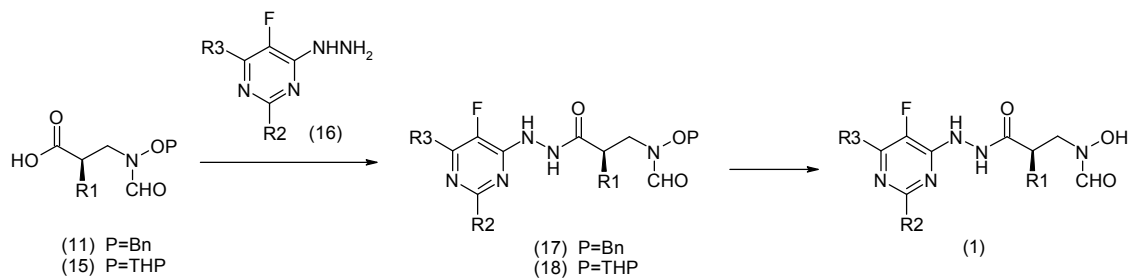
Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, el intermedio protegido con THP (15) puede prepararse por hidrogenación de la azetidín-2-ona (9) usando un catalizador, tal como Pd al 10%/C, en un disolvente apropiado, tal como etanol, para proporcionar (12). El tratamiento de (12) con dihidropirano en catálisis ácida, tal como p-toluenosulfonato de piridinio, en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno, proporciona la azetidín-2-ona protegida con THP (13). La hidrólisis de la azetidín-2-ona (13), usando, por ejemplo, hidróxido de litio en un disolvente apropiado, da el ácido correspondiente (14). La conversión del compuesto (14) en el producto (15) puede conseguirse usando un agente de formilación apropiado, tal como ácido fórmico/anhídrido acético o formiato de metilo, en reactivos puros o en un disolvente apropiado, tal como diclorometano. La conversión del compuesto (14) en el producto (15) también puede realizarse usando 5-metil-2-tioxo-[1,3,4]tiadiazol-3-carbaldehído (Yazawa, Hisatoyo; Goto, Shunsuke; Tetrahedron Lett. 26; 31; 1985; 3703-3706) como agente de formilación en un disolvente apropiado, tal como acetona.

El intermedio (15) también puede prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos [Bracken, Bushell, Dean, Francavilla, Jain, Lee, Seepersaud, Shu, Sundram, Yuan; Sol. Int. PCT (2006), WO 2006127576 A2].

Esquema 3

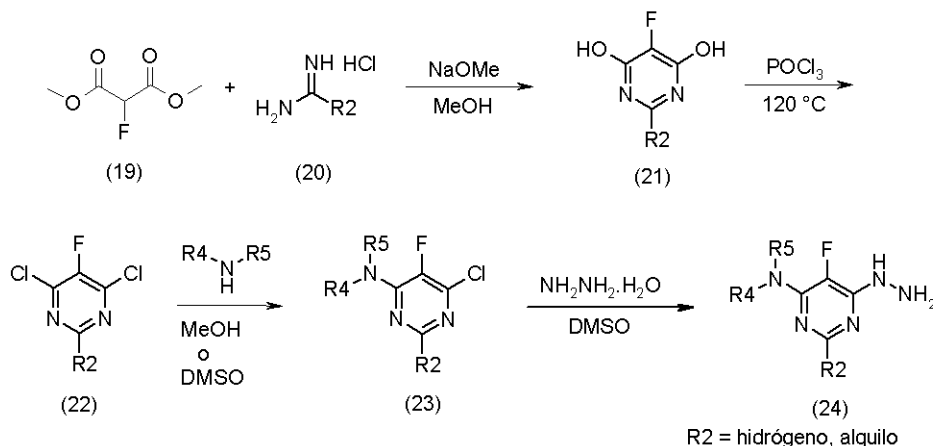


Como se muestra en el Esquema 3, el acoplamiento del ácido quiral (11 o 15) con la pirimidinil hidrazina (16, R₂ = alquilo, halo, H), usando condiciones tales como EDC-HOAt-NMM, proporciona la hidrazida (17 o 18). La desprotección final (hidrogenólisis usando un catalizador, tal como Pd al 10%/C, en un disolvente apropiado, tal como etanol, en el caso en el que P es Bn; tratamiento con ácido acético al 80%-agua a temperatura ambiente o a 40°C en el caso en el que P es THP) da los compuestos finales deseados (1), donde R₂ = alquilo, halo, H.

Las hidrazinas de estructura general (16) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos por los especialistas en la técnica. Los siguientes ejemplos de estructuras específicas de hidrazinas (16) y los métodos sintéticos usados para generarlas son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención.

Las hidrazinas (24) en las que R₂ es alquilo y R₃ es un grupo amino (R₄R₅N) pueden prepararse a partir de los precursores apropiados como se muestra en el Esquema 4.

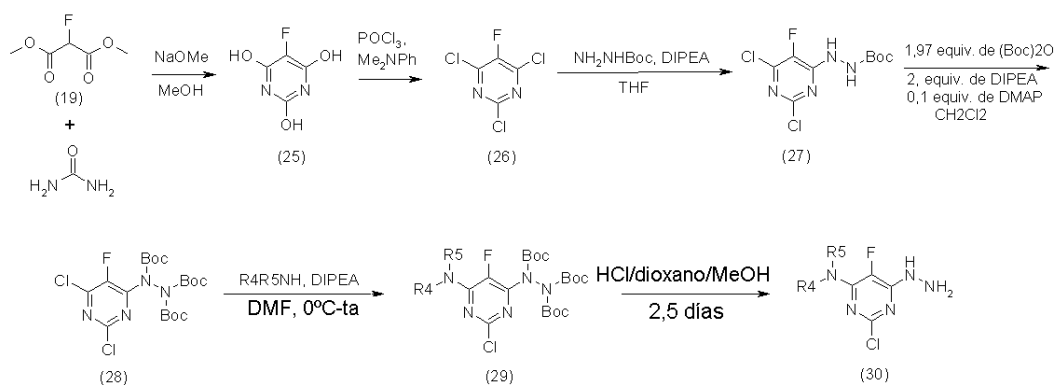
Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, la hidrazina (24) cuando R2 es hidrógeno o alquilo puede prepararse a partir de la condensación del fluoromalonato disponible en el mercado (19) y la amidina apropiada (20) en condiciones básicas para proporcionar la pirimidinona (21). Las amidinas (20) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos por los especialistas en la técnica. El tratamiento de la pirimidinona (21) con POCl₃ proporciona la dicloropirimidina (22). El tratamiento de la dicloropirimidina (22) con la amina deseada R₄R₅NH a temperatura ambiente en un disolvente apropiado, tal como metanol o DMSO, seguido de tratamiento adicional con hidrazina monohidrato, en un disolvente apropiado, tal como DMSO, normalmente con calentamiento, proporciona después el producto deseado (24) en el que R2 es hidrógeno o alquilo.

Las hidrazinas de fórmula (30) [(16) donde R2 = cloro] pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5 o 6.

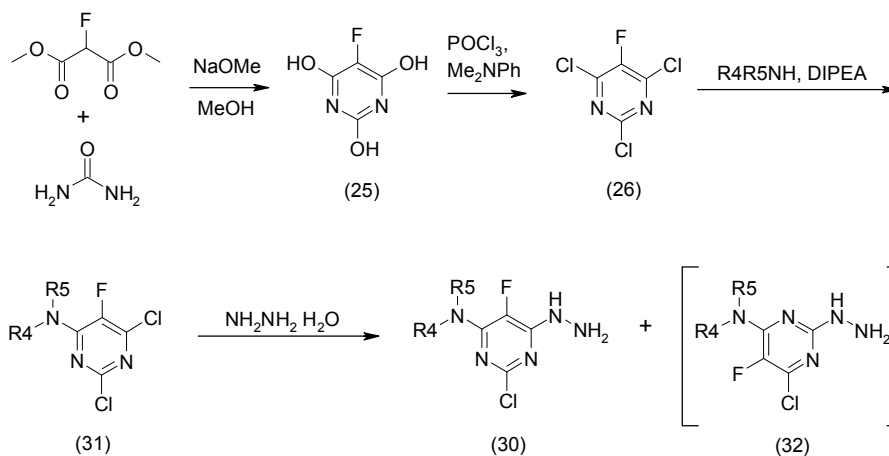
Esquema 5



La condensación del fluoromalonato disponible en el mercado (19) y urea en condiciones básicas proporciona la pirimidinona (25). El tratamiento de la pirimidinona (25) con POCl₃ proporciona la triclolorpirimidina (26). El tratamiento de la triclolorpirimidina (26) con hidrazina protegida con Boc y diisopropiletilamina a temperatura ambiente en un disolvente apropiado, tal como THF, proporciona el intermedio (27). El tratamiento adicional con dicarbonato de di-*t*-butilo en presencia de diisopropiletilamina y DMAP, en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno, proporciona después el producto protegido con tri-Boc deseado (28). El tratamiento de (28) con la amina R₄R₅NH, en un disolvente apropiado tal como DMF, proporciona la pirimidina (29), y la desprotección de (29) en condiciones ácidas, seguido de un tratamiento básico, proporciona las hidrazinas deseadas (30).

Como alternativa, las hidrazinas de fórmula (30) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6.

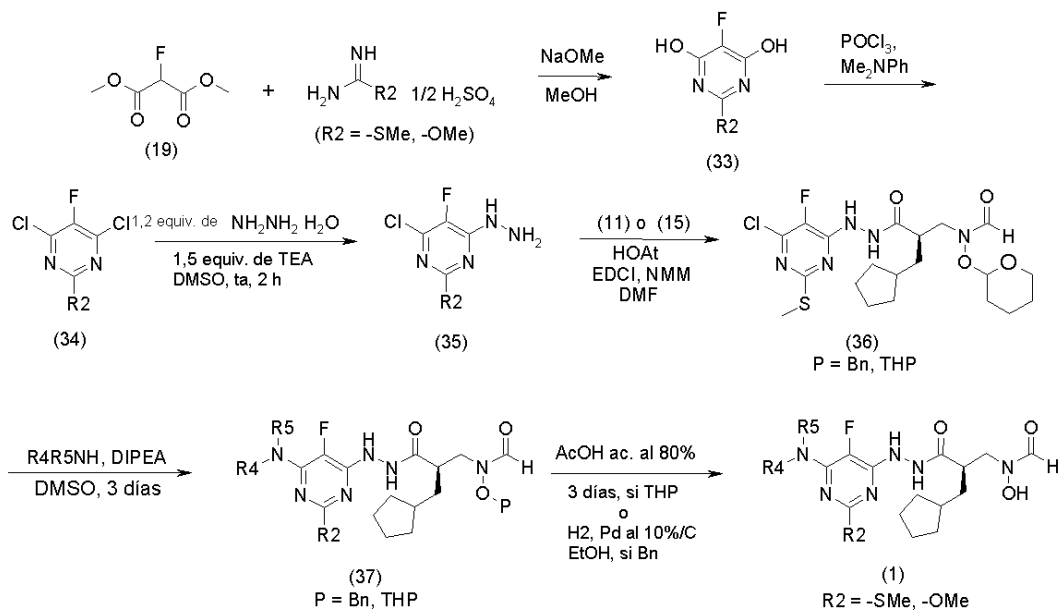
Esquema 6



5 El tratamiento de la trichloropirimidina (26) con la amina deseada R4R5NH a temperatura ambiente en un disolvente apropiado, tal como DMSO, seguido de tratamiento adicional con hidrazina monohidrato y calentamiento, proporciona el producto deseado (30), así como el producto regioisomérico (32). Los dos regioisómeros pueden separarse habitualmente de forma cromatográfica, tal como por HPLC.

Los compuestos finales (1) en los que R2 es tiometilo o metoxi pueden prepararse como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



10 La condensación del fluoromalonato disponible en el mercado (19) y hemisulfato de O-metilisourea o hemisulfato de S-metilisotiourea en condiciones básicas proporciona la pirimidinona (33), en la que R2 es metoxi o tiometilo, respectivamente. El tratamiento de la pirimidinona (33) con POCl₃ proporciona la dicloropirimidina (34). El tratamiento de la dicloropirimidina (34) con hidrazina monohidrato, en un disolvente apropiado, tal como metanol, proporciona la pirimidinilhidrazina (35), que después se acopla con el ácido (11) o (15) usando condiciones tales como EDC-HOAt-NMM para proporcionar el intermedio (36). La adición de R4R5NH al intermedio (36) proporciona el producto protegido con O-Bn o protegido con O-THP (37). La desprotección final por hidrogenólisis usando un catalizador, tal como Pd al 10%/C, en un disolvente apropiado, tal como etanol, en el caso en el que P es Bn; o tratamiento con ácido acético al 80%-agua a temperatura ambiente o a 40°C en el caso en el que P es THP, da los compuestos finales deseados (1) cuando R2 es metoxi o tiometilo, respectivamente.

15

20

Las aminas R4R5NH pueden adquirirse de fuentes comerciales disponibles, prepararse de acuerdo con procedimientos bibliográficos conocidos por los especialistas en la técnica o prepararse como se describe en los

ejemplos de la presente memoria.

Métodos de uso

5 Los compuestos de la invención son inhibidores de péptido desformilasa microbiana (PDF) y, por lo tanto, son capaces de prevenir el crecimiento bacteriano. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades infecciosas en las que la patología subyacente es (al menos en parte) atribuible a (es decir, provocada por) una diversidad de organismos procariotas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas del género *Streptococcus*, por ejemplo *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, *Staphylococcus*, por ejemplo *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*, *Moraxella*, por ejemplo *M. catarrhalis*, *Haemophilus*, por ejemplo *H. influenzae*, *Neisseria*, *Mycoplasma*, por ejemplo, *M. pneumoniae*, *Legionella*, por ejemplo *L. pneumophila*, *Chlamydia*, por ejemplo *C. pneumoniae*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* y *Peptostreptococcus*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Streptococcus*, más adecuadamente *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*.

15 Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Staphylococcus*, más adecuadamente *S. aureus*, *S. epidermidis* o *S. saprophyticus*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Moraxella*, más adecuadamente *M. catarrhalis*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Haemophilus*, más adecuadamente *H. influenzae*.

20 Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Neisseria*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Mycoplasma*, más adecuadamente *M. pneumoniae*.

25 Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Legionella*, más adecuadamente *L. pneumophila*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Chlamydia*, más adecuadamente *C. pneumoniae*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Bacteroides*.

30 Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Clostridium*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Fusobacterium*.

35 Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Propionibacterium*.

Adecuadamente, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por *Peptostreptococcus*.

40 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por bacterias que son resistentes a las clases de antibióticos β -lactama, quinolona, macrólidos, cetólidos, glicopéptido y oxazolidinona. Dichas infecciones bacterianas resistentes a fármacos incluyen, pero sin limitación, *S. pneumoniae* resistente a penicilina, macrólido o levofloxacina; *S. aureus* resistente a meticilina o macrólidos e intermedio de vancomicina; *S. epidermidis* resistente a meticilina; y *S. aureus* resistente a oxazolidinona.

45 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una infección bacteriana en mamíferos, específicamente en seres humanos. Dichas infecciones incluyen, pero sin limitación, infecciones del oído, sinusitis, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones genitales, infecciones cutáneas y de tejidos blandos y endocarditis bacteriana. Los compuestos de la invención también pueden usarse para prevenir una infección bacteriana en mamíferos, específicamente en seres humanos, tal como una infección bacteriana que puede ser el resultado de procedimientos médicos o dentales.

Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infecciones del oído.

50 Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar sinusitis.

Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior.

Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infecciones genitales.

5 Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar infecciones cutáneas y de tejidos blandos.

Adecuadamente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar endocarditis bacteriana.

Los métodos de tratamiento de la invención, específicamente métodos para el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo infecciones bacterianas, comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita.

10 Una realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en seres humanos que comprende la administración de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano que lo necesita.

15 Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en seres humanos que comprende la administración de [(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano que lo necesita.

20 Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en seres humanos que comprende la administración de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano que lo necesita.

25 Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en seres humanos que comprende la administración de [(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano que lo necesita.

Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una infección bacteriana en seres humanos que comprende la administración de ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un ser humano que lo necesita.

30 Como se usa en la presente memoria, "enfermedad infecciosa" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la presencia de una infección microbiana, tal como una infección bacteriana.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tratar", refiriéndose a una afección, significa: (1) aliviar o prevenir la afección, o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a la afección, o que es responsable de la misma, o bien (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, o bien (4) retrasar la progresión de la afección o de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

40 Como se ha indicado anteriormente, "tratamiento" de una afección incluye prevención de la afección. Los especialistas en la técnica apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, "prevención" pretende referirse a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma, o para retrasar el comienzo de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

45 Como se usa en la presente memoria, "cantidad eficaz" con respecto a un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (en una proporción beneficio/riesgo razonable) dentro del alcance del juicio médico razonable. Una cantidad eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considerando la potencia, eficacia y vida media del compuesto); la vía de administración elegida; la afección que se está tratando; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y el estado físico del paciente que se está tratando; la historia médica del paciente que se trate; la duración del tratamiento; la naturaleza de terapia simultánea; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, y pueden determinarse de forma rutinaria por el especialista.

50 Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano u otro mamífero.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la

administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la entérica, transdérmica o inhalación, y típicamente se realiza por inyección o infusión. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea. La inhalación se refiere a la administración en los pulmones del paciente, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las fosas nasales. La administración tópica incluye aplicación en la piel así como administración intraocular, intravaginal e intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse de una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Se pueden administrar las dosis hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media, que pueden determinarse por el especialista. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración en la que se administran tales regímenes, para un compuesto de la invención, dependen de la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad y condición física del paciente que se trate, la historia médica del paciente que se trate, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares que están dentro del conocimiento y habilidad del especialista. Además, los especialistas en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes en función de la respuesta individual del paciente al régimen de dosificación o con el transcurso del tiempo cuando el paciente individual necesite un cambio.

Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía particular de administración elegida. Las dosificaciones diarias típicas para la administración oral a un ser humano que pesa aproximadamente 70 kg, variarán de 50 mg a 3 g, adecuadamente de 100 mg a 2 g de un compuesto de la invención al día.

Además, los compuestos de la invención pueden administrarse como profármacos. Como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, al administrarse a un paciente, eventualmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención en forma de un profármaco puede permitir al especialista en la técnica una o varias de las siguientes cosas: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden químicamente o enzimáticamente *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos, y carbamatos, son bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para uso en una terapia médica, particularmente en infecciones bacterianas. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I son inhibidores de PDF, y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la fórmula I puede determinarse usando ensayos adecuados, tales como los que miden la inhibición de la actividad enzimática de PDF y los que evalúan la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento bacteriano *in vitro* o en modelos animales de infección.

Ciertos ejemplos de la invención poseen más actividad antibacteriana *in vitro* (MIC y/o MIC90) y/o mejor eficacia *in vivo* sobre los ejemplos del documento WO 03/101442. Estos ejemplos incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida; y

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida.

Ensayo de CI50 de PDF

La actividad enzimática de la PDF se midió usando un ensayo acoplado a la formiato deshidrogenasa (FDH)

[Lazennec y Meinel (1997) Anal. Biochem. 244, 180-182]. Una vez que se libera el formiato de la metionina por la acción de la PDF, se oxida por FDH reduciendo de esta manera una molécula de NAD para dar NADH y ocasionando un aumento en la absorbancia a 340 nm. Las reacciones se iniciaron añadiendo PDF a placas de microtitulación que contenían todos los demás componentes de la reacción y se controlaron de manera continua durante 20 min a 25°C. La composición de reacción final para el ensayo de PDF de *Staphylococcus aureus* (SaPDF) fue fosfato potásico 50 mM, pH 7,6, 5 unidades/ml de FDH, NAD 7 mM, DMSO al 5%, SaPDF 1 nM y formil-Met-Ala-Ser 2,9 mM en un volumen total de 50 µl. Se realizaron diluciones seriadas de inhibidores en DMSO. Los reactivos y el formato de ensayo fueron idénticos para la PDF de *Haemophilus influenzae* con la excepción de que la concentración final de formil-Met-Ala-Ser fue de 6 mM. En el ensayo de PDF de *Streptococcus pneumoniae*, las condiciones de reacción fueron similares pero contenían enzima 30 pM, NAD 2 mM y formil-Met-Ala-Ser 4 mM. Las concentraciones variables de formil-Met-Ala-Ser reflejan valores de K_M para el sustrato usando las diferentes isozimas de PDF. Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de la ecuación: % de inhibición = $100/1+(CI_{50}/[I])^s$, donde s es un factor de la pendiente, I es la concentración de inhibidor y el valor de CI_{50} es la concentración de compuesto que produce una inhibición de 50%.

15 Resultados

Los ejemplos 1-281 inhiben las actividades de la PDF de *S. aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* con valores de $CI_{50} \leq 100$ nM.

Ensayo de la actividad antimicrobiana

Se determinó actividad antimicrobiana en células enteras por microdilución de caldo usando la metodología recomendada por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, anteriormente NCCLS) (NCCLS Document M7-A6, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – Approved Standard Sixth Edition", 2003). Los compuestos se ensayaron en diluciones dobles seriadas que variaban de 64 a 0,06 µg/ml. En el ensayo se evaluó un panel de 12 cepas. Este panel consistía en las siguientes cepas de laboratorio: *Staphylococcus aureus* Oxford, *Staphylococcus aureus* WCUH29, *Enterococcus faecalis* I, *Enterococcus faecalis* 7, *Haemophilus influenzae* Q1, *Haemophilus influenzae* NEMC1, *Moraxella catarrhalis* 1502, *Streptococcus pneumoniae* 1629, *Streptococcus pneumoniae* N1387, *Streptococcus pneumoniae* Ery2, *Escherichia coli* 7623 (AcrABEFD+) y *Escherichia coli* 120 (AcrAB-). Se determinó la concentración mínima inhibidora (MIC) como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la MIC.

30 Resultados

Cada uno de los Ejemplos 1-281 tiene una concentración mínima inhibidora (MIC) ≤ 4 µg/ml contra al menos uno de los organismos indicados anteriormente. Para al menos una cepa de cada organismo indicado anteriormente, al menos un ejemplo tenía un valor de MIC ≤ 4 µg/ml, con la excepción de *Enterococcus faecalis* I y *Enterococcus faecalis* 7, para el que la mayoría de los ejemplos tenían valores de MIC ≥ 16 µg/ml.

35 En la Tabla 2 se proporcionan datos de actividad antimicrobiana (valores de MIC en µg/ml) para Ejemplos específicos.

Tabla 2

	Ejemplo 24*	Ejemplo 63*	Ejemplo 109	Ejemplo 172	Ejemplo 275
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml
Organismo					
<i>S. aureus</i> Oxford	2	1	2	1, 2	2, 4
<i>S. aureus</i> WCUH29	0,375	0,5	0,5	0,5	0,5, 1
<i>E. faecalis</i> I	48	16	64, >64	16	32, 64
<i>E. faecalis</i> 7	32	64	>64	8, 64	16, 64
<i>H.influenzae</i> Q1	0,5	0,25	0,5	1, 2	0,5, 1
<i>H. influenzae</i> NEMC1	1	0,5	1	1, 2	1
<i>M. catarrhalis</i> 1502	0,375	0,125	0,25	$\leq 0,06$, 0,125	0,25

<i>S. pneumoniae</i> 1629	0,75	0,5	0,5	0,5	1
<i>S. pneumoniae</i> N1387	0,5	0,25	0,25	0,125	0,5
<i>S. pneumoniae</i> ERY2	0,375	0,25	0,25	0,125-0,25	0,5
<i>E. coli</i> 7623 AcrABEFD+	16	4	8	4, 16	4, 16
<i>E. coli</i> 120 AcrAB-	0,1875	0,25	≤0,06, 0,125	0,125-0,5	≤0,06, 0,5
Número de veces que se procesó el panel entero de 12 cepas	6	13	2	2	2

* Los datos de MIC se expresan como la mediana de todos los resultados obtenidos

Modelos animales de infección

5 Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con protocolos aprobados por el GSK Institutional Animal Care and Use Committee, y cumplen o superan las normas de la American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC), the United States Department of Health and Human Services y todas las leyes locales y federales de bienestar de los animales.

Modelo de infección en tracto respiratorio de rata (RTI) con *H. influenzae* o *S. pneumoniae*.

10 En este modelo, se infectaron ratas anestesiadas (Sprague Dawley macho [Cr1:CD (SD) 100 g] (Charles River) por instilación intrabronquial de 2-3 x10⁶ CFU bacterianas/rata en 100 µl de agar directamente en los pulmones [G. Smith (1991) Lab Animals vol 25, 46-49]. Los animales (n = 6 por grupo) recibieron diferentes cantidades de compuesto (dilución doble que variaba de 37,5 a 300 mg/kg) por medio de una sonda oral dos veces al día durante 4 días empezando 1 h después de la infección. Los animales de control recibieron dosis de diluyente con el mismo programa. Las ratas se sacrificaron 96 h después de la infección y los pulmones se retiraron asépticamente y se
15 homogeneizaron en 1 ml de solución salina estéril con una máquina Stomacher. Se realizaron diluciones seriadas diez veces en solución salina estéril para contar el número de bacterias viables. Se ha demostrado que este modelo de infección de pulmón de rata puede predecir la eficacia en seres humanos en la neumonía adquirida en la comunidad (CAP) producida por *S. pneumoniae* [Hoover J. L., C. Mininger, R. Page, R. Straub, S. Rittenhouse, and D. Payne. (2007). Abstract A-17, Proceedings of the 47th ICAAC, Chicago, Illinois].

Modelo de absceso de infección cutánea y de tejidos blandos por *S. aureus* en ingle de ratón (SSTI).

20 En este modelo, se infectaron ratones anestesiados (CD1 macho, 20 g) (Charles River) con *S. aureus* en agar semisólido (1 x10⁶ CFU/ratón) subcutáneamente en el área de la ingle (Jarvest, R.L., Berge, J.M., Berry, V., Boyd, H.F., Brown, M.J., Elder, J.S., Forrest, A.K., Fosberry, A.P., Gentry, D.R., Hibbs, M.J., Jaworski, D.D., O'Hanlon, P.J., Pope, A.J., Rittenhouse, S. Sheppard, R.J., Slater-Radosti, C. and Worby, A. (2002) J. Med Chem., 45, 1959-1962). Los animales (n = 6 por grupo) recibieron diferentes cantidades de compuesto (dilución doble que variaba de 37,5
25 mg/kg a 300 mg/kg) por medio de una sonda oral dos veces al día empezando 1 h después de la infección. Los animales de control recibieron dosis de diluyente con el mismo programa. Los ratones se sacrifican 96 h después de la infección y los abscesos se retiran asépticamente y se homogeneizan. Se realizaron diluciones seriadas diez veces en solución salina estéril para contar el número de bacterias viables.

Resultados

30 Algunos de los ejemplos descritos en la presente memoria han demostrado eficacia oral en uno o más de los modelos animales anteriores de infección, reduciendo la cantidad de bacterias recuperadas de los pulmones o abscesos, con respecto a los animales de control no tratados, en ≥ 3 log₁₀ CFU/ml.

Composiciones

35 Los compuestos de la invención normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de donde se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y después administrarse al paciente tal como ocurre con los polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria, donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en una forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente de 25 mg a 1,5 g, adecuadamente

de 100 a 500 mg, de compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Como se usa en la presente memoria, "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que, por ejemplo, está implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada uno de los excipientes debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla con ellos, de manera que se eviten interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra al paciente, e interacciones que darían lugar a composiciones farmacéuticas que no fuesen farmacéuticamente aceptables. Además, por supuesto, cada uno de los excipientes debe tener una pureza suficientemente alta que lo haga farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables de forma típica se formularán en una forma de dosificación adaptada para su administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las que se destinan a (1) administración por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y obleas; (2) administración parenteral tales como soluciones, suspensiones y polvos para reconstituir esterilizados; (3) administración transdérmica tales como parches transdérmicos; (4) administración por vía rectal, tales como supositorios; (5) inhalación, tales como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica tales como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular que se elija en cada caso. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se pueden elegir dependiendo de su función particular en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir en virtud de su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Pueden elegirse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar el traslado o transporte del compuesto o compuestos de la invención cuando se administran al paciente desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano u otra porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticos se pueden elegir en virtud de su capacidad para mejorar el compromiso del paciente con el tratamiento.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos, y agentes reguladores del pH. Los especialistas en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente que está presente en la formulación y de los demás ingredientes que están presentes en la formulación.

Los especialistas en la técnica poseen unos conocimientos y una experiencia en la técnica que les permiten seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, en las cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay varias fuentes disponibles para los especialistas en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Como ejemplos, se pueden citar Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos que son conocidos por los especialistas en la técnica. Algunos de los métodos utilizados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Tales diluyentes y cargas incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato sódico, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede

comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, sal sódica de glicolato de almidón, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

- 5 Cuando sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración por vía oral. También se puede preparar la composición para prolongar o sostener la liberación, por ejemplo, revistiendo material en forma de partículas con polímeros, ceras o similares, o bien incluyéndolo en los mismos.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con polímeros solubles, en calidad de vehículos dirigibles de fármacos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etil aspartamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(épsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), polioortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria, de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan empleando un vehículo alcohólico no tóxico. Se pueden formular suspensiones dispersando el compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, y polioxietileno-éteres de sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta o bien edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

En otro aspecto, la invención se refiere a administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por vía parenteral incluyen soluciones para inyección esterilizadas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, agentes bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones esterilizadas, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en envases de dosis unitaria o en envases multidosis, por ejemplo, ampollas cerradas y viales y se pueden conservar en estado liofilizado, que requiera sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas, a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, puede formularse [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración oral, adecuadamente en una forma líquida o de comprimido, o para administración parenteral.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende [(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, puede formularse [(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración oral, adecuadamente en una forma líquida o de comprimido, o para administración parenteral.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, puede formularse [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración oral, adecuadamente en una forma líquida o de comprimido, o para administración parenteral.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Adecuadamente, puede formularse [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración oral, adecuadamente en una forma líquida o de comprimido, o para administración parenteral.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida, o una

sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable Adecuadamente, puede formularse ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil)hidroxiformamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para administración oral, adecuadamente en una forma líquida o de comprimido, o para administración parenteral.

5 Formas Polimórficas

Se ha descubierto que hay 3 formas polimórficas en estado sólido caracterizadas y reproducibles de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. Estas tres formas son la Forma 1, la Forma 2 y la Forma 3.

10 La Forma 1 puede ser una forma cristalina que se produce a partir de una suspensión de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en éteres, acetatos, cetonas, alcoholes de cadena larga y otros sistemas de disolventes (por ejemplo, nitrometano, acetonitrilo, 2-butanona, acetato de metilo, acetato de etilo, éter dietílico, heptano, carbonato de dimetilo, t-butil etil éter, 1-metoxi-2-propanol, 2-metoxietil éter, cloroformo, clorobenceno, tetrahidrofurano, tolueno, ciclohexano y ciclohexanona).

15 Se ha observado analíticamente una forma solvatada para [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en acetato de etilo. La desolvación del solvato de acetato de etilo puede realizarse por filtración al vacío, y da como resultado la Forma 1.

20 La Forma 2 puede ser una forma cristalina que se produce a partir de una suspensión de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en agua.

25 La Forma 3 puede ser una forma cristalina que se produce a partir de una suspensión de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en sistemas de disolventes de alcoholes pequeños y puros, tales como metanol, 1-propanol y 1-butanol. Estos alcoholes deben contener muy poca cantidad o nada de agua para evitar la producción de la Forma 2, aunque no se ha establecido el umbral del contenido exacto de agua. El calentamiento de la Forma 1 por encima de 132°C (pero no por encima de ~185°C, que puede conducir a la descomposición del compuesto) provoca una conversión de forma exotérmica en estado sólido de la Forma 1 en la Forma 3.

30 La invención proporciona la Forma 1, la Forma 2 o la Forma 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma sustancialmente pura. La invención también proporciona mezclas de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida que comprenden dos o más de la Forma 1, la Forma 2 y la Forma 3. En una realización, la mezcla puede incluir tanto la Forma 1 como la Forma 2. La composición puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 o más de aproximadamente 99 por ciento de la Forma 1 o de la Forma 2. En otra realización, la mezcla puede comprender tanto la Forma 2 como la Forma 3. La composición puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 o más de aproximadamente 99 por ciento de la Forma 2 o de la Forma 3. En otra realización, la mezcla puede comprender tanto la Forma 1 como la Forma 3. En otra realización, la mezcla puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 o más de aproximadamente 99 por ciento de la Forma 1 o de la Forma 3,

40 En una realización de la invención, una composición puede comprender de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97 o más de aproximadamente 99 por ciento de una forma polimórfica individual, la Forma 1, la Forma 2 o la Forma 3.

45 Otra realización de la invención es la Forma polimórfica 1, Forma 2 o Forma 3 en forma cristalina sustancialmente pura.

Como se sabe, el estado cristalino de un compuesto se puede describir por varios parámetros cristalográficos: dimensiones de la celdilla unitaria, grupos espaciales y posición atómica de los átomos en el compuesto en relación con el origen de su celdilla unitaria. Estos parámetros se determinan experimentalmente por análisis de rayos x de cristal. Es posible que un compuesto forme más de un tipo de cristal. Estas diferentes formas cristalinas se denominan polimorfismos.

55 La Forma 1, la Forma 2 y la Forma 3 pueden diferenciarse por difracción de polvo de rayos X (XRPD) de las formas en estado sólido, como se muestra en la presente memoria en las Figuras 6 a 8 para las Formas 1 a 3, respectivamente. Los datos de FT-IR, FT-Raman, Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) y Análisis Termogravimétrico (TGA) también pueden usarse para ayudar en la diferenciación de las formas en estado sólido como se muestran y describen en la presente memoria.

Las posiciones de los picos de los patrones de difracción de rayos X de polvo característicos se describen para los

polimorfismos en términos de posiciones angulares (dos theta) con variabilidad permisible, en general de aproximadamente 0,1 +/- °2-theta. El patrón entero, o la mayor parte de los picos del patrón también pueden variar en aproximadamente 0,1 +/- ° debido a la diferencia en la calibración, ajuste y otras variaciones de un instrumento a otro y de un operador a otro.

- 5 Los datos de XRPD descritos en la presente memoria se adquirieron en un sistema Bruker AXS PXRD General Area Detector Diffraction usando métodos como los descritos en la presente memoria. Los ángulos de XRPD característicos y los espacios interplanares d se registran en la Tabla 1 proporcionada a continuación.

Por lo tanto, la Forma Polimórfica 1 puede caracterizarse por uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más de los picos de ángulo 2-theta.

- 10 Por lo tanto, la Forma Polimórfica 2 puede caracterizarse por uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más de los picos de ángulo 2-theta.

Por lo tanto, la Forma Polimórfica 3 puede caracterizarse por uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más de los picos de ángulo 2-theta.

- 15 También se pueden atribuir caracterizaciones similares de uno, dos, tres, cuatro, cinco o más cualesquiera al espacio interplanar d/angstroms como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Forma 1		Forma 2		Forma 3	
2θ	espacio interplanar d/Å	2θ	espacio interplanar d/Å	2θ	espacio interplanar d/Å
4,1	21,8	7,8	11,3	6,1	14,5
6,1	14,5	9,5	9,3	7,5	11,7
6,9	12,8	12,3	7,2	8,2	10,8
8,1	10,9	13,2	6,7	9,1	9,7
9,5	9,3	15,6	5,7	12,0	7,4
11,2	7,9	18,3	4,8	12,8	6,9
12,9	6,9	19,0	4,7	13,4	6,6
13,8	6,4	20,6	4,3	16,0	5,6
15,6	5,7	21,4	4,1	23,3	3,8
18,3	4,8	26,7	3,3	27,6	3,2

- 20 El espectro de FT-IR de las formas sólidas se registró usando un sistema Thermo Magna MidIR usando métodos como los descritos en la presente memoria. Se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y en la técnica de preparación de muestras del analista. Está presente algún margen de error en cada una de las asignaciones de picos que se indican a continuación. El margen de error en las asignaciones de los picos es de aproximadamente +/- 1 cm⁻¹.

- 25 Se observaron picos de IR de la Forma 1 a: 1035 +/- 1 cm⁻¹, 1059 +/- 1 cm⁻¹, 1114 +/- 1 cm⁻¹, 1155 +/- 1 cm⁻¹, 1173 +/- 1 cm⁻¹, 1347 +/- 1 cm⁻¹, 1416 +/- 1 cm⁻¹, 1443 +/- 1 cm⁻¹, 1603 +/- 1 cm⁻¹ y 1656 +/- 1 cm⁻¹. Adecuadamente, la Forma 1 muestra estos picos característicos de uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más picos.

- 30 Se observaron picos de IR de la Forma 2 a: 1036 +/- 1 cm⁻¹, 1114 +/- 1 cm⁻¹, 1152 +/- 1 cm⁻¹, 1172 +/- 1 cm⁻¹, 1310 +/- 1 cm⁻¹, 1414 +/- 1 cm⁻¹, 1441 +/- 1 cm⁻¹, 1570 +/- 1 cm⁻¹, 1601 +/- 1 cm⁻¹ y 1662 +/- 1 cm⁻¹. Adecuadamente, la Forma 2 muestra estos picos característicos de uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más picos.

Los datos de IR para las Formas 1 y 2 se ilustran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

El espectro de FT-Raman de las formas sólidas se registró usando un Espectrómetro Thermo FT-Raman System 960 usando métodos como los descritos en la presente memoria. Se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y en la técnica de preparación de muestras del

analista. Está presente algún margen de error en cada una de las asignaciones de picos que se indican a continuación. El margen de error en las asignaciones de los picos es de aproximadamente $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$.

Se observaron picos de IR de la Forma 1 a: $506 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $760 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $796 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $884 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1180 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1305 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1449 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1606 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1674 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $2935 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adecuadamente, la Forma 1 muestra estos picos característicos de uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más picos.

Se observaron picos de IR de la Forma 2 a: $273 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $483 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $507 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $764 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $847 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1179 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1228 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1446 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1673 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $2932 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adecuadamente, la Forma 2 muestra estos picos característicos de uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más picos.

Se observaron picos de IR de la Forma 3 a: $273 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $506 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $766 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $797 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1176 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1228 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1302 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1446 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$, $1672 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ y $2934 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Adecuadamente, la Forma 3 muestra estos picos característicos de uno cualquiera, dos cualquiera, tres cualquiera, cuatro cualquiera, cinco cualquiera o más picos.

Los datos de Raman para las Formas 1 a 3 se ilustran en las Figuras 3 a 5, respectivamente.

El termograma de DSC de las formas se obtuvo usando un Sistema de Análisis Térmico TA Instruments, Modelo DSC Q100 usando métodos como los descritos en la presente memoria. Los datos se ilustran en la presente memoria como Figuras 9 a 11 para las Formas 1 a 3, respectivamente.

Las Formas 1, 2 y 3 tenían un comienzo de fusión medido por DSC a aproximadamente 187°C , 185°C y 190°C respectivamente. Con respecto a la Forma 1 (Figura 9) había una fusión a 132°C que corresponde a la conversión exotérmica de forma en estado sólido de la Forma 1 en la Forma 3.

El gráfico de TGA de las formas se obtuvo usando un Sistema de Análisis Térmico TA Instruments, Modelo TGA Q500 usando métodos descritos en la presente memoria. Los datos se ilustran en la presente memoria como Figuras 12 a -14 para las Formas 1 a 3, respectivamente.

Una realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 1, sustancialmente como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la Figura 6, el espectro de FT-IR de la Figura 1, el espectro de FT-Raman de la Figura 3, el termograma de DSC de la Figura 9 y el gráfico de TGA de la Figura 12.

Otra realización de la presente invención es la Forma polimórfica 1 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos dos theta donde el patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$, $12,9 \pm 0,1^\circ$, $13,8 \pm 0,1^\circ$, $15,6 \pm 0,1^\circ$ y $18,3 \pm 0,1^\circ$. Adecuadamente, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$, $12,9 \pm 0,1^\circ$, $13,8 \pm 0,1^\circ$ y $15,6 \pm 0,1^\circ$.

Otra realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 1, de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida donde dicha forma polimórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2 theta, donde:

- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$ y $6,1 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$ y $6,9 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$ y $8,1 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$ y $9,5 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$ y $11,2 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$ y $12,9 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$, $12,9 \pm 0,1^\circ$ y $13,8 \pm 0,1^\circ$; o
- dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $4,1 \pm 0,1^\circ$, $6,1 \pm 0,1^\circ$, $6,9 \pm 0,1^\circ$, $8,1 \pm 0,1^\circ$, $9,5 \pm 0,1^\circ$, $11,2 \pm 0,1^\circ$, $12,9 \pm 0,1^\circ$, $13,8 \pm 0,1^\circ$ y $15,6 \pm 0,1^\circ$; o

- j. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 4,1 +/- 0,1°, 6,1 +/- 0,1°, 6,9 +/- 0,1°, 8,1 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 11,2 +/- 0,1°, 12,9 +/- 0,1°, 13,8 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1° y 18,3 +/- 0,1°.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la Forma 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Otra realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 2, sustancialmente como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la Figura 7, el espectro de FT-IR de la Figura 2, el espectro de FT-Raman de la Figura 4, el termograma de DSC de la Figura 10 y el gráfico de TGA de la Figura 13.

- 10 Otra realización de la presente invención es la Forma polimórfica 2 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos dos theta donde el patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1°, 19,0 +/- 0,1°, 20,6 +/- 0,1°, 21,4 +/- 0,1° y 26,7 +/- 0,1°. Adecuadamente, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1° y 19,0 +/- 0,1°.

- 15 Otra realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 2, de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida donde dicha forma polimórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2 theta, donde:

- a. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°; o
- b. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1° y 9,5 +/- 0,1°; o
- 20 c. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1° y 12,3 +/- 0,1°; o
- d. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1° y 13,2 +/- 0,1°; o
- e. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1° y 15,6 +/- 0,1°; o
- 25 f. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1° y 18,3 +/- 0,1°; o
- g. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1° y 19,0 +/- 0,1°; o
- 30 h. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1°, 19,0 +/- 0,1° y 20,6 +/- 0,1°; o
- i. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1°, 19,0 +/- 0,1°, 20,6 +/- 0,1° y 21,4 +/- 0,1°; o
- j. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1°, 19,0 +/- 0,1°, 20,6 +/- 0,1°, 21,4 +/- 0,1° y 26,7 +/- 0,1°.

- 35 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 3, sustancialmente como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la Figura 8, el espectro de FT-Raman de la Figura 5, el termograma de DSC de la Figura 11 y el gráfico de TGA de la Figura 14.

- 40 Otra realización de la presente invención es la Forma polimórfica 3 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos dos theta donde el patrón de difracción de rayos X comprende picos a 6,1 +/- 0,1°, 7,5 +/- 0,1°, 8,2 +/- 0,1°, 9,1 +/- 0,1°, 12,0 +/- 0,1°, 12,8 +/- 0,1°, 13,4 +/- 0,1°, 16,0 +/- 0,1°, 23,3 +/- 0,1° y 27,6 +/- 0,1°. Adecuadamente, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a 7,5 +/- 0,1°, 8,2 +/- 0,1°, 9,1 +/- 0,1°, 12,8 +/- 0,1°, 13,4 +/- 0,1° y 16,0 +/- 0,1°.

- 45 Otra realización de la presente invención es la forma polimórfica, Forma 3, de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida donde dicha forma polimórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos expresados en términos de ángulos 2 theta, donde:

- a. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 6,1 +/- 0,1°; o
- 50 b. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a 6,1 +/- 0,1° y 7,5 +/- 0,1°; o

- c. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$ y $8,2 \pm 0,1^\circ$; o
- d. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$ y $9,1 \pm 0,1^\circ$; o
- e. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$ y $12,0 \pm 0,1^\circ$; o
- 5 f. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$ y $12,8 \pm 0,1^\circ$; o
- g. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$, $12,8 \pm 0,1^\circ$ y $13,4 \pm 0,1^\circ$; o
- 10 h. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$, $12,8 \pm 0,1^\circ$, $13,4 \pm 0,1^\circ$ y $16,0 \pm 0,1^\circ$; o
- i. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$, $12,8 \pm 0,1^\circ$, $13,4 \pm 0,1^\circ$, $16,0 \pm 0,1^\circ$ y $23,3 \pm 0,1^\circ$; o
- j. dicho patrón de difracción de rayos X comprende picos a $6,1 \pm 0,1^\circ$, $7,5 \pm 0,1^\circ$, $8,2 \pm 0,1^\circ$, $9,1 \pm 0,1^\circ$, $12,0 \pm 0,1^\circ$, $12,8 \pm 0,1^\circ$, $13,4 \pm 0,1^\circ$, $16,0 \pm 0,1^\circ$, $23,3 \pm 0,1^\circ$ y $27,6 \pm 0,1^\circ$.
- 15 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la Forma 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino proporcionar una guía para que el especialista en la técnica prepare y use los compuestos, las composiciones y los métodos de la invención. Se describen realizaciones particulares de la presente invención.

20

Como se usan en la presente memoria, los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas estándar de una sola letra o de tres letras para designar los restos de aminoácidos, que se considera que están en la configuración L, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin más purificación.

25

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están expresadas en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa, y todos los disolventes son de la máxima pureza disponible a menos que se indique otra cosa.

30

Los espectros de ^1H RMN (en lo sucesivo, también "RMN") se registraron en un Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un instrumento Varian Unity-400, un Bruker AVANCE-400, un General Electric QE-300 o un espectrómetro Bruker AM 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertzios (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quintuplete, m (multiplete), a (ancho).

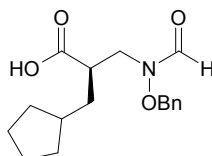
35

Los espectros de masas se operaron en un sistema LC-MS de acceso abierto usando ionización por electropulverización. Condiciones de LC: CH_3CN de 10% a 80% (TFA al 0,018%) en 3,0 min con una espera de 1,25 min y re-equilibrio de 0,5 min; detección por MS, UV a 214 nm, y un detector de dispersión de luz (ELS). Columna: Zorbax SB-C8 de 2,1 x 50 mm.

40

Para la HPLC preparativa (prep.); se inyectaron aprox. 100 mg de los productos finales en 1000 μl de MeOH, DMSO o DMF sobre una columna SunFire Prep C18 OBD de 5 μm y 30 x 75 mm a 35 ml/min con un gradiente de 10 min de CH_3CN al 5% a CH_3CN al 95% en H_2O , seguido de un mantenimiento en CH_3CN al 90% en H_2O durante 1,9 min. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice Merck 60 (malla 230 - 400), o usando un Teledyne Isco Combiflash Companion con fase normal, columnas ultrarrápidas desechables Redi-Sep.

45

Intermedio A**Ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil((fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico**

Parte A:

5 (4S)-Bencil-3-(3-ciclopentilpropanoil)oxazolidin-2-ona

A una solución de (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona (25 g, 141 mmol) en THF (350 ml) a -78°C se le añadió gota a gota n-BuLi (56,4 ml, solución 2,5 M en hexano, 141 mmol). Después de agitar durante 60 min a la misma temperatura, la mezcla de reacción se trató con cloruro de 3-ciclopentilpropionilo (21,6 ml, 141 mmol) durante 0,25 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (320 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (4S)-bencil-3-(3-ciclopentilpropanoil)oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (42,4 g, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 302,3.

Parte B:

15 (4S)-3-((2R)-3-Ciclopentil-2-(((fenilmetil)oxi]metil)propanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

A una solución de (4S)-bencil-3-(3-ciclopentilpropanoil)oxazolidin-2-ona (42,4 g, 141 mmol) en diclorometano (500 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de titanio (IV) (1 M en DCM, 155 ml, 155 mmol) en una corriente lenta y continua. Después de 5 min, se añadió gota a gota diisopropiletamina (27 ml, 155 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió cloruro de benciloximetilo (TCI-America) (39 ml, 280 mmol) en una corriente lenta y continua al enolato de titanio resultante y la mezcla se mantuvo a 0°C durante 3,5 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua (400 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (150 ml x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se lavó con éter (2 x) y después se trituró con hexanos/éter para proporcionar 2 extracciones de (4S)-3-((2R)-3-ciclopentil-2-(((fenilmetil)oxi]metil)propanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (42,7 g, 72%). LCMS: (M+H)⁺: 422,2.

25 Parte C:

(4S)-3-[(2R)-3-Ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoil]-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (4S)-3-((2R)-3-ciclopentil-2-(((fenilmetil)oxi]metil)propanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (42,7 g, 0,1 mol) en etanol (800 ml) y DMF (180 ml) se sometió a hidrogenación catalítica usando Pd al 10%/C (4 g) y un globo de hidrógeno. La reacción se completó al 50% según se determinó mediante análisis por LCMS después de 24 h. La reacción se purgó con nitrógeno y se introdujo un globo de hidrógeno recién preparado. Después de 60 h más, la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, se filtró y los disolventes del filtrado se retiraron para proporcionar (4S)-3-[(2R)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoil]-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (33,1 g, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 332,3.

Parte D:

35 Ácido (2R)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoico

Se agitó (4S)-3-[(2R)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoil]-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (33,1 g, 0,1 mol) en una mezcla de THF (330 ml) y agua (55 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (96 ml, 1 mol), seguido de hidróxido de litio monohidrato (8,4 g, 0,2 mol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. El THF se retiró por evaporación rotatoria. El residuo acuoso se lavó con diclorometano (3 x 100 ml), se acidificó con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar ácido (2R)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoico en forma de un aceite incoloro transparente (18,5 g, >100%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (s a, 1H), 3,79 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 2,64-2,71 (m, 1H), 1,45-1,87 (m, 9H), 1,05-0,14 (m, 2H).

Parte E:

45 (2R)-3-Ciclopentil-2-(hidroximetil)-N-(((fenilmetil)oxi]propanamida

A una mezcla de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)propanoico (18,3 g, 106 mmol), hidrocloreto de O-bencil hidroxiamina (18,62 g, 117 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (28,5 g, 233 mmol) en diclorometano (110 ml) a 0°C se

le añadió hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (22,3 g, 117 mmol). La mezcla se mantuvo a 0°C durante 3 h. Después de este tiempo, se añadieron 500 ml de una solución acuosa fría 1 N de HCl y la mezcla se agitó durante 30 min más. El precipitado sólido resultante de color blanco se recogió por filtración. El precipitado se lavó con HCl 1 N, con agua y con DCM frío. El secado durante una noche en un desecador de vacío proporcionó

(2*R*)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)-*N*-[(fenilmetil)oxi]propanamida (19,1 g, 65%). LCMS: (M+H)⁺: 278,1.

Parte F:

(3*R*)-3-(Ciclopentilmetil)-1-[(fenilmetil)oxi]-2-azetidiona

A una mezcla de (2*R*)-3-ciclopentil-2-(hidroximetil)-*N*-[(fenilmetil)oxi]propanamida (22,5 g, 81 mmol) y trifetilfosfina (22,5 g, 97 mmol) en THF (800 ml) a 0°C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (18,9 ml, 97 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 45 min y después se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de elución de hexano/EtOAc (95:5) proporcionó (3*R*)-3-(ciclopentilmetil)-1-[(fenilmetil)oxi]-2-azetidiona (16,9 g, 81%). LCMS: (M+H)⁺: 260,1.

Parte G:

Ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico

Una mezcla de (3*R*)-3-(ciclopentilmetil)-1-[(fenilmetil)oxi]-2-azetidiona (20 g, 77,1 mmol) y LiOH·H₂O (32,4 g, 0,77 mol) en THF/agua (500 ml/170 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 6 M (130 ml) y después se añadió NaOH 1 N hasta que se obtuvo un pH neutro. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (22,85 g, >100%) en forma de un aceite incoloro transparente. LCMS: (M+H)⁺: 277,9.

Parte H:

Ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil)propanoico

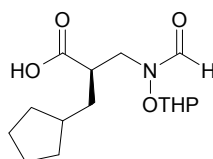
En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido fórmico (192 ml, 5 mol) en CH₂Cl₂ (450 ml) y se enfrió a 0°C. Después, se añadió anhídrido acético (73 ml, 0,77 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. Después de este tiempo, se añadió una solución de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (22,85 g de material en bruto, suponiendo 77,1 mmol) en CH₂Cl₂ (450 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Después, los volátiles se retiraron, el residuo en bruto se disolvió en EtOAc (500 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (4 X 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil)propanoico (23,5 g, 100%) en forma de un jarabe espeso. LCMS: (M+H)⁺: 306,1.

El ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil)propanoico, sal diisopropiletilamina, solvato de isopropanol puede prepararse de la siguiente manera:

A una solución de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil)propanoico (25,9 g, 85 mmol) en éter dietílico (85 ml) se le añadió diisopropiletilamina (19,7 ml, 113 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de éter dietílico (85 ml) y agua (400 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo dos veces más con una mezcla de agua/salmuera (250 ml de agua con 30 ml añadidos de salmuera y 200 ml de agua con 30 ml añadidos de salmuera). Después, las capas acuosas combinadas se extrajeron con isopropanol al 40% en cloroformo (3 x 300 ml). Las capas de isopropanol/cloroformo combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil[(fenilmetil)oxi]amino]metil)propanoico, sal diisopropiletilamina, solvato de isopropanol (30,29 g) en forma de un aceite de color beige transparente. LCMS: (M+H)⁺: 306,2.

Intermedio B

Ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-([formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil)propanoico



Parte A:

(3*R*)-3-(Ciclopentilmetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)-2-azetidiona

Se disolvió (3*R*)-3-(ciclopentilmetil)-1-[(fenilmetil)oxi]-2-azetidiona (100 g, 386 mmol) en etanol (1,2 l) y la solución

se desgasificó. Se añadió Pd sobre C (al 10%, seco, 8 g) y la suspensión se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) hasta que la reacción se completó según se determinó mediante análisis por LC-MS (aproximadamente 6 h). Después, la suspensión se roció con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad. El sólido resultante se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (1 l) y se añadió dihidropirano (70 ml, 767 mmol), seguido de p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS, al 5%, 4,85 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, después se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-20% en hexanos para proporcionar (3*R*)-3-(ciclopentilmetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)-2-azetidiona en forma de un líquido incoloro (100%).

Parte B:

10 **Ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi]amino]metil]propanoico**

Se disolvió (3*R*)-3-(ciclopentilmetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)-2-azetidiona (68 g, 268 mmol) en THF (1 l) y se puso en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l que se había equipado con un termopar interno, un condensador de reflujo y un agitador mecánico. Se reparó una solución de hidróxido de litio monohidrato (56,3 g, 1,34 mol) en 400 ml de H₂O y se añadió gota a gota mediante el embudo de adición, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h antes de diluirse con H₂O (350 ml) y se lavó con hexanos (300 ml). La capa orgánica se extrajo con H₂O (100 ml) y las capas acuosas combinadas se enfriaron a 0°C y se acidificaron cuidadosamente gota a gota con ácido cítrico 2 M (~525 ml) durante el transcurso de 90 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. El material acidificado se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se añadió benceno (500 ml), se evaporó y el residuo se secó al vacío para obtener ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi]amino]metil]propanoico (70,9 g, 98%) en forma de un líquido incoloro.

Parte C:

Ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico

A una solución de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi]amino]metil]propanoico (97,05 g, 358 mmol) en acetona (1,1 l) a temperatura ambiente se le añadió 5-metil-2-tioxo-[1,3,4]tiadiazol-3-carbaldehído (57,3 g, 358 mmol) (Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 3703-3706). Cuando se determinó que la reacción se había completado, la acetona se retiró al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de hexanos (320 ml) y metil-t-butil éter (180 ml) y después se sonicó. Después de 10 min, el sólido de color blanco (presumiblemente 5-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ona) se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para dar ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico en forma de una goma de color amarillo pálido (124 g, >100%). El análisis por RMN muestra que el producto contiene una pequeña cantidad de MTBE y 5-metil-3*H*-[1,3,4]tiadiazol-2-ona.

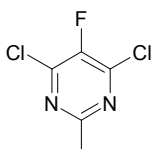
También puede prepararse ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico de acuerdo con procedimientos bibliográficos [Bracken, Bushell, Dean, Francavilla, Jain, Lee, Seepersaud, Shu, Sundram, Yuan; Sol. Int. PCT (2006), WO 2006127576 A2].

35 El ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico, sal diisopropiletilamina puede prepararse de la siguiente manera:

Una solución de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi]amino]metil]propanoico (39,45 g, 145 mmol) en formiato de metilo (300 ml) y diisopropiletilamina (27,9 ml, 160 mmol) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 50°C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el formiato de metilo se retiró al vacío y el residuo restante se disolvió en éter dietílico. La solución de éter se extrajo con agua y las capas se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo de nuevo con una solución de isopropanol al 40% en cloroformo (2 x). Después, las capas de isopropanol/cloroformo combinadas se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico en forma de la sal diisopropiletilamina (28 g, que contenía una cantidad residual de cloroformo e isopropanol).

45 **Intermedio C**

4,6-Dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina



Parte A:

5-Fluoro-4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina

Una solución de 200 ml de metóxido sódico al 25% en peso en metanol (0,84 mol) se diluyó con 200 ml más de metanol. A la solución de metóxido sódico (precipitado de color blanco formado) se le añadió acetamida-HCl (40 g, 0,42 mol), seguido de la adición de fluoromalonato de dimetilo (70 g, 0,46 mol). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante una noche y después se concentraron al vacío a sequedad. El residuo resultante se disolvió de nuevo en agua caliente (300 ml). Después de enfriar la solución acuosa a temperatura ambiente, se añadió lentamente HCl concentrado hasta que se produjo la formación de cristales (prismas finos de color blanco) aproximadamente a un valor de pH de 5. Se añadió gota a gota HCl concentrado hasta alcanzar un valor de pH de 3 y después el contenido se filtró. Los cristales aislados se aclararon con HCl 1 M y se secaron al vacío para proporcionar 5-fluoro-4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina (65,5 g, >100%). LCMS: (M+H)⁺: 145.

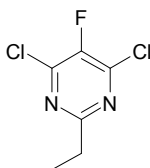
Parte B:

4,6-Dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina

Se trató 5-fluoro-4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina (suponiendo 60 g, 0,42 mol) con 300 ml de POCl₃ a 120°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta que la velocidad de retirada del disolvente disminuyó hasta una velocidad de goteo menor de 1 gota/segundo. El producto es algo volátil y la concentración excesiva al vacío reducirá el rendimiento. El residuo en bruto se vertió sobre hielo picado y la suspensión resultante se agitó durante 1 h, tiempo durante el cual la solución alcanzó la temperatura ambiente. Se formó un sólido de color amarillo que se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al aire brevemente hasta que fluyó libremente. Este sólido se recogió y se puso en un desecador sobre P₂O₅ hasta que se secó, proporcionando 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina pura (59 g, 79%). LCMS: (M+H)⁺: 181/183.

Intermedio D

4,6-Dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina



25 Parte A:

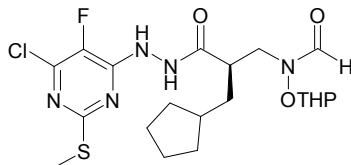
2-Etil-5-fluoro-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona

Se trataron en porciones sal hidroc্লoruro de propionamida (30,0 g, 276,3 mmol) y fluoromalonato de dimetilo (41,4 g, 276,3 mmol) en metanol anhidro (400 ml) con NaOMe sólido (45 g, 829 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la suspensión de color blanco se calentó a 85°C y se agitó durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó a sequedad. Al residuo se le añadieron 70 ml de una solución 6 N de HCl con agitación vigorosa. La suspensión se agitó durante 10 min hasta que el residuo se neutralizó completamente. El precipitado de color blanco se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 2-etil-5-fluoro-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 159,0; (M+Na)⁺: 181,1. En algunos casos, este producto puede contener NaCl coprecipitado, causando que el rendimiento supere el valor teórico. En tales casos, este producto se llevó a la siguiente etapa con el NaCl presente.

Parte B:

4,6-Dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina

Se calentó 2-etil-5-fluoro-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona (20 g, 126,6 mmol) en POCl₃ (58 ml, 633 mmol) a 125°C (baño de aceite) durante 2 h. A la solución caliente se le añadieron 68 ml más de POCl₃ recién preparado. La solución resultante se calentó durante 2 h más hasta que se consumió todo el material de partida. El exceso de POCl₃ se destiló (62°C – 68°C) al vacío para dar un residuo de color pardo claro. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂ y después se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml). A esta mezcla se le añadieron 200 ml de CH₂Cl₂ y la mezcla posterior se agitó durante 10 min. Después de la separación de las dos capas, la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y después se filtraron a través de una capa corta de gel de sílice, que después se lavó con 150 ml de MeOH al 1% en CH₂Cl₂. La evaporación del disolvente proporcionó 4,6-dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina (21 g, 85%) en forma de un líquido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Intermedio E**[(2R)-3-{2-[6-Cloro-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida**

5 Parte A:

5-Fluoro-6-hidroxi-2-metiltio-4(1H)-pirimidinona

A una solución agitada de sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (41,7 g, 0,15 mol) y fluoromalonato de dimetilo (45 g, 0,30 mol) en MeOH (600 ml) a 0°C (baño de hielo) se le añadió en porciones NaOMe (48,6 g, 0,90 mol). Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS mostró la formación del producto de pirimidinona deseado. La mezcla de reacción se concentró casi a sequedad al vacío, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con HCl 6 N (~150 ml) hasta alcanzar un valor de pH de ~2 para precipitar el producto. Después de la filtración, el sólido se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml) y se secó al vacío para producir 5-fluoro-6-hidroxi-2-metiltio-4(1H)-pirimidinona (35,7 g, 68%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 177,3.

15 Parte B:

4,6-Dicloro-5-fluoro-2-(metiltio)pirimidina

Una mezcla de 5-fluoro-6-hidroxi-2-(metiltio)-4(1H)-pirimidinona (35,7 g, 0,20 mol) en POCl₃ (150 ml) se calentó a 115°C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de hielo-agua (1500 ml) y se agitó durante 20 min. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 800 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 1000 ml) y salmuera (1000 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente proporcionó 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metiltio)pirimidina en forma de un sólido de color amarillo pálido (37,8 g, 89%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte C:

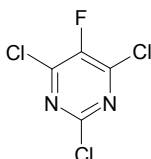
4-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina

Se disolvieron 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(metiltio)pirimidina (16,8 g, 78,85 mmol) y trietilamina (16,49 ml, 118,3 mmol) en DMSO (200 ml) y la mezcla se agitó. La mezcla se enfrió a ~-5°C con un baño de agua enfriada con hielo. A esta solución se le añadió lentamente hidrazina monohidrato (4,59 ml, 94,62 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a TA y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (250 ml), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir 4-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina en forma de un sólido espumoso de color rojo (9,70 g, 59%). LCMS: (M+H)⁺: 208,9.

Parte D:

[(2R)-3-{2-[6-Cloro-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

Una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-2-(metiltio)pirimidina (9,70 g, 46,5 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (19,9 g, 46,5 mmol), HOAt (6,96 g, 51,2 mmol), EDCI (9,82 g, 51,2 mmol) y N-metil morfolina (25,6 ml, 232,5 mmol) en DMF (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/hexanos (3:2, 1 l) y se lavó con agua (3 x 500 ml) y los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por RP-HPLC Gilson (acetonitrilo al 35-95%/agua, tiempo de gradiente de 8 min) para producir [(2R)-3-{2-[6-cloro-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida en forma de un vidrio de color rojo (12,89 g, 56,0%). LCMS: (M+H)⁺: 490,4.

Intermedio F**2,4,6-Tricloro-5-fluoropirimidina**

Parte A:

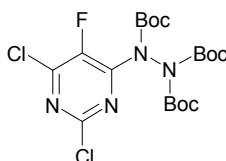
5 **5-Fluoro-6-hidroxi-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona**

Una solución agitada mecánicamente de urea (60,06 g, 1 mol) y fluoromalonato de dimetilo (150,11 g, 1 mol) en metanol (1 l) se trató con NaOMe al 25% en peso en metanol (~4,6 M, 435 ml, 2 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, la torta de filtro se disolvió en agua caliente (~1,2 l) y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl acuoso concentrado (~160 ml) a un valor de pH = 2 mientras se agitaba durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se filtró, se lavó minuciosamente con agua y después se secó al vacío para dar 5-fluoro-6-hidroxi-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (80 g, 55%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 147,0.

Parte B:

2,4,6-Tricloro-5-fluoropirimidina

15 Se añadió en porciones 5-fluoro-6-hidroxi-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona finamente pulverizada (74 g, 0,507 mol) durante 30 min a POCl₃ (232 ml, 2,5 mol) con agitación (exotérmica). Después de que se completara la adición, la mezcla se mantuvo a 60°C mientras se añadía gota a gota N,N-dimetilanilina (65 ml) mediante una jeringa. Después de la adición, la mezcla se calentó a 100-110°C (temperatura interna) hasta que se determinó que la reacción se había completado, normalmente en 4-8 h. La mezcla se enfrió y la masa del POCl₃ restante se retiró por destilación cuidadosa al vacío a 80-90°C (puede detectarse una pequeña cantidad de producto en el destilado de POCl₃). El residuo restante se vertió en hielo (~1 l), se agitó durante 30 min y después se extrajo con éter (1 x 400 ml, 2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y después se secaron (MgSO₄). La filtración y la destilación atmosférica del éter proporcionaron el producto en bruto, que se destiló a presión reducida para proporcionar el producto (28,8 g, 28%) en forma de un sólido cristalino de color blanco con bajo punto de fusión (p.e. 80-85°C, 12 mm). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Intermedio G**2-(2,6-Dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)**

Parte A:

30 **2-(2,6-Dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Se disolvió 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (20,92 g, 104,1 mmol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. A esta solución en agitación se le añadió carbazato de *t*-butilo (13,74 g, 104,1 mmol), seguido de diisopropiletilamina (19,0 ml, 109,3 mmol). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro, y después de unos minutos se formó un precipitado. La reacción parecía completa después de 1,5 h, tal como se controló por TLC (EtOAc al 10%/Hex). La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayor parte del THF y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (~400 ml). La solución se lavó con ~400 ml de NH₄Cl ac. sat. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo pálido (31,37 g). LCMS: (M+H+2Na-Boc)⁺: 241.

Parte B:

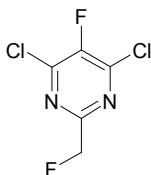
2-(2,6-Dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

40 Se suspendió 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (31,37 g, suponiendo 104,1 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml). A la solución se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (44,75 g, 205,0 mmol), seguido de diisopropiletilamina (36,3 ml, 208,2 mmol). Cuando casi todo se disolvió, se añadió lentamente DMAP (1,27 g, 10,4

mmol). La mezcla de reacción se volvió de color rojizo, y después de ~5 min, se observó un burbujeo moderado. Después de 45 min, la reacción parecía haberse completado según se determinó mediante análisis por LCMS y la mezcla se había vuelto de color naranja claro. La mezcla de reacción se lavó con ~300 ml de NH₄Cl sat. y los extractos orgánicos se apartaron. Se preparó una suspensión con ~1800 ml de Florsil en CH₂Cl₂, que se vertió en un embudo vitrificado grande. Después, la solución orgánica entera se vertió en la capa de Florsil, lavando con 2 l de CH₂Cl₂. Se dejó una banda de color rojo en el Florsil y el análisis por TLC mostró que el producto había terminado de eluir de la capa. El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro espumoso, que cristalizó durante una noche en el frigorífico (37,87 g, 73% a partir de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina). LCMS: (M+3H+2Na-3Boc)⁺: 241.

Intermedio H

10 4,6-Dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina



Parte A:

5-Fluoro-2-(fluorometil)-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona

15 Se trataron sal hidrocloreto de 2-fluoro-acetamida (11,2 g, 100 mmol) y fluoromalonato de dimetilo (15 g, 100 mmol) en metanol anhidro (300 ml) con NaOMe sólido (16,2 g, 300 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C con agitación. Cuando el análisis por LCMS mostró la formación del producto deseado, el disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (20 ml). El precipitado de color blanco se recogió por filtración para dar 5-fluoro-2-(fluorometil)-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona (100% de rendimiento). LCMS: (M+H)⁺: 163,1.

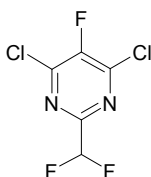
Parte B:

20 4,6-Dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina

25 Se suspendió 5-fluoro-2-(fluorometil)-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona (6 g, 37 mmol) en POCl₃ (20 ml, 222 mmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Después de la evaporación del exceso de POCl₃, el residuo se vertió en hielo y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La solución de CH₂Cl₂ se pasó a través de una capa de gel de sílice y el filtrado resultante se concentró para proporcionar la 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina pura (6 g, 81%) en forma de un líquido incoloro. LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Intermedio I

4,6-Dicloro-2-(difluorometil)-5-fluoropirimidina



Parte A

30 2,2-Difluoroetanimidamida·HCl

35 A una suspensión agitada de cloruro de amonio (5,1 g, 95 mmol) en tolueno (150 ml) a 0°C se le añadió aluminio de trimetilo (46 ml, 2M, 92 mmol), con agitación hasta que cesó la efervescencia. Se añadió difluoroacetato de metilo (2,38 ml, 27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 80°C. Después de la refrigeración a 0°C, se añadió lentamente metanol y la solución resultante se agitó durante 90 minutos a temperatura reducida, provocando la formación de un sólido. Éste se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó para producir 2,2-difluoroetanimidamida·HCl (1,7 g, 48,5%) en forma de un sólido teñido de color amarillo.

Parte B

2-(Difluorometil)-5-fluoro-6-hidroxi-4(1H)-pirimidinona

40 Se disolvió metal sodio (0,91 g, 40 mmol) en MeOH (100 ml) para formar metóxido sódico. Se añadió 2,2-difluoroetanimidamida·HCl (1,73 g, 13 mmol) seguido de fluoropropanoato de dimetilo (2,0 g, 13 mmol). La

solución resultante se agitó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso (6 ml, 6 M, 36 mmol) y la mezcla resultante se concentró al vacío. El sólido restante se lavó con agua fría y se filtró, produciendo 2-(difluorometil)-5-fluoro-6-hidroxi-4(1*H*)-pirimidinona (1,43 g, 61%)

Parte C

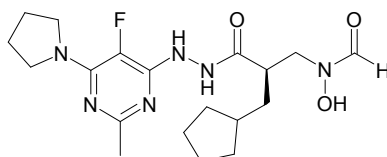
5 4,6-Dicloro-2-(difluorometil)-5-fluoropirimidina

Una mezcla de 2-(difluorometil)-5-fluoro-6-hidroxi-4(1*H*)-pirimidinona (1,43 g, 8,0 mmol) y POCl₃ (6 ml) se calentó a 110°C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 30 min. El producto se extrajo en DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Esto produjo 4,6-dicloro-2-(difluorometil)-5-fluoropirimidina (460 mg, 27%) en forma de un aceite de color amarillo.

Procedimiento General A

Ejemplo 1

15 ((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



Parte A:

5-Fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-(1-pirrolidinil)pirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,55 mmol) en 2 ml de DMSO y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió pirrolidina (50 µl, 0,61 mmol), seguido de DIPEA (210 µl, 1,21 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h, después se añadió hidrazina (1,0 ml) y el contenido se calentó a 80°C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-(1-pirrolidinil)pirimidina (69 mg, 59%).

Parte B:

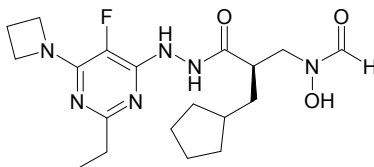
25 ((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)[(fenilmetil)oxi]formamida

Se disolvieron 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-(1-pirrolidinil)pirimidina (69 mg, 0,33 mmol), ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (110 mg, 0,36 mmol) y HOAt (49 mg, 0,36 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió NMM (0,18 ml, 1,65 mmol), seguido de EDC (69 mg, 0,36 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)[(fenilmetil)oxi]formamida (90 mg, 55%).

Parte C:

35 ((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

Se disolvió ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)[(fenilmetil)oxi]formamida (90 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (18 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida pura (42 mg, 57%). LCMS: (M+H)⁺: 407,6.

Procedimiento General B**Ejemplo 2****[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

5

Parte A:

6-Azetidinil-2-etil-5-fluoro-4-hidrazinopirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina (195 mg, 1,0 mmol) en 3 ml de MeOH y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió azetidina (74 μ l, 1,1 mmol), seguido de DIPEA (383 μ l, 2,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó el desplazamiento de azetidina de un cloro como se controló mediante análisis por LCMS. Después, el MeOH se retiró al vacío y el residuo restante se disolvió en una mezcla de 2 ml de DMSO y 1 ml de hidrazina. La solución resultante se calentó a 40°C durante 1 h hasta que se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La mezcla de reacción en bruto se purificó por RP-HPLC para proporcionar 4-(1-azetidino)-2-etil-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina (136 mg, 64%). LCMS: (M+H)⁺: 212

15

Parte B:

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Se disolvieron 4-(1-azetidino)-2-etil-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina (88 mg, 0,42 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-oxopropionato [(fenilmetil)oxi]amino (140 mg, 0,46 mmol) y HOAt (56 mg, 0,42 mmol) en 3 ml de DMF. Después, se añadió NMM (71 μ l, 0,65 mmol), seguido de EDC (75 mg, 0,40 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (160 mg, 76%). LCMS: (M+H)⁺: 499,4.

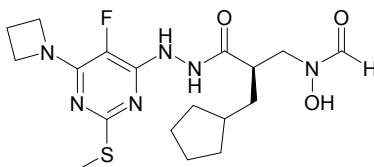
20

25 Parte C:

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se disolvió [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (160 mg, 0,32 mmol) en 10 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 5%/C (40 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se agitó en un globo de hidrógeno hasta que se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (100 mg, 76%). LCMS: (M+H)⁺: 409,2.

30

Procedimiento General C**Ejemplo 3****[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

40

Parte A:

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

5 A un tubo a presión se le añadieron [(2R)-3-{2-[6-cloro-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (0,100 g, 0,204 mmol), hidrocloreto de azetidina (19,1 mg, 0,204 mmol), DIPEA (71,2 μ l, 0,408 mmol) y DMSO (2 ml). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 65-70°C con agitación durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se purificó por RP-HPLC para producir [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (68 mg, 65%). LCMS: (M+H)⁺: 511,2.

10 Parte B:

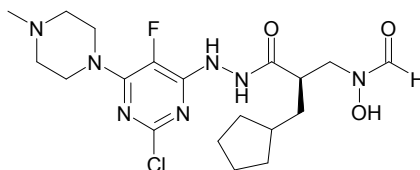
[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

15 Se disolvió [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (68 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de AcOH/H₂O (20 ml, 4:1) y se agitó a TA hasta que el análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado (durante una noche). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (25 mg, 44%). LCMS: (M+H)⁺: 427,2.

Procedimiento General D

20 **Ejemplo 4**

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

25 **2-Cloro-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina**

30 A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (402 mg, 2,0 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió DIPEA (0,52 ml, 3,0 mmol), seguido de N-metilpiperazina (0,24 ml, 2,2 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió hidrazina anhidra (1,29 ml, 99 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el exceso de hidrazina se retiró al vacío y la solución restante se purificó por RP-HPLC para proporcionar la 2-cloro-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina supuesta (primer eluyente, 44 mg), así como la 6-cloro-5-fluoro-2-hidrazino-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina supuesta (segundo eluyente, 30 mg). LCMS: (M+H)⁺: 261

Parte B:

35 **[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida**

40 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina (31 mg, 0,12 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (36 mg, 0,12 mmol), HOAt (20 mg, 0,144 mmol), EDC (28 mg, 0,144 mmol) y NMM (26 μ l, 0,144 mmol) en DMF (2 ml) se agitó hasta que la reacción se completó (2 h). Después, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (30 mg, 46%). LCMS: (M+H)⁺: 542,3; (M+Na)⁺: 564,3.

Parte C:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

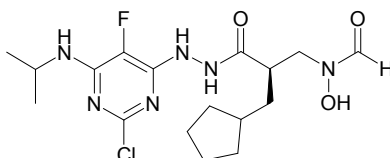
45 Una solución de [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) formamida (30 mg) en 4:1 de AcOH:agua (4 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (12 mg, 47%). LCMS: (M+H)⁺: 458,3.

Procedimiento General E

5 Ejemplo

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



10 *Este compuesto no es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) anterior, pero su preparación se usa como un ejemplo del Procedimiento General E usado para preparar Ejemplos de compuestos de la fórmula (I) más adelante.*

Parte A:

2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

15 A una solución agitada vigorosamente de isopropil amina (83 μ l, 1,21 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,24 ml, 1,33 mmol) seguido inmediatamente de 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (600 mg, 1,21 mmol). Cuando la reacción se completó tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (~40 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). Las tres capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo una vez con éter dietílico y después los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, acetato de etilo al 5-60%/hexanos, trietilamina al 1%) para proporcionar 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (597 mg, 95%). LCMS: (M+H)⁺: 520,2.

Parte B:

2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-*N*-(1-metiletil)-4-pirimidinamina

25 Una solución de 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (597 mg, 1,15 mmol) en MeOH (5 ml) y HCl 4,0 M en dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el precipitado por filtración, el disolvente se retiró al vacío, proporcionando la 2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-*N*-(1-metiletil)-4-pirimidinamina en bruto, presumiblemente en forma de la sal tri-HCl. LCMS: (M+H)⁺: 219,9.

Parte C:

30 [(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

35 Una mezcla de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (268 mg, 0,88 mmol), 2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-*N*-(1-metiletil)-4-pirimidinamina (suponiendo 253 mg de la base libre, 0,97 mmol), EDC (186 mg, 0,97 mmol), HOAt (132 mg, 0,97 mmol) y NMM (0,64 ml, 5,82 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (74 mg, 17%). LCMS: (M+H)⁺: 507

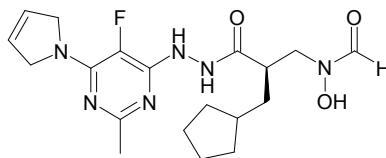
Parte D:

40 [(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

45 Se disolvió [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (74 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de MeOH. Se añadió Pd(OH)₂ (30 mg) y el contenido se agitó en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 90 min. Después, el contenido se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (32 mg, 51%). LCMS: (M+H)⁺: 417,0.

Procedimiento General F**Ejemplo 6**

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida.



5

Parte A:

4-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (181 mg, 1,0 mmol) en 4 ml de DMSO y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 3-pirrolina (71 mg, 1,05 mmol), seguido de DIPEA (244 μ l, 1,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó hasta que se completó el desplazamiento del primer cloruro y después a la mezcla de reacción se le añadieron hidrazina (350 μ l) y MeOH (~2 ml). Después, el contenido se calentó a 70°C durante ~2 h hasta que se completó el desplazamiento del segundo cloruro. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (142 mg, 68%).

15

Parte B:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

Se disolvieron 4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (142 mg, 0,68 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (242 mg, 0,81 mmol) y HOAt (110 mg, 0,81 mmol) en 4 ml de DMF. Se añadió NMM (370 μ l, 3,4 mmol), seguido de EDC (155 mg, 0,81 mmol). Cuando los materiales de partida se consumieron, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (140 mg, 55%).

20

Parte C:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

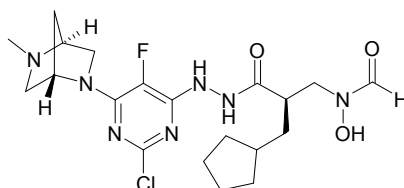
Una solución de ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (140 mg) en 4:1 de AcOH:agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la desprotección. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida (68 mg, 58%). LCMS: (M+H)⁺: 407,3.

30

Procedimiento General G**Ejemplo 7**

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

35



Parte A:

(1S,4S)-2-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano

Se disolvió 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (2,01 g, 10 mmol) en 30 ml de DMSO y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente. Se añadió (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro, disponible en el mercado (2,74 g, 10 mmol), seguido de DIPEA (5,51 ml, 32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2,5 h, después se añadió hidrazina (3,0 ml) y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar el (1S,4S)-2-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano supuesto (primer eluyente), así como la 4-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2(1H)-pirimidinona hidrazona supuesta (segundo eluyente).

Parte B:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Se disolvieron (1S,4S)-2-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (170 mg, 0,62 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil}propanoico (190 mg, 0,62 mmol) y HOAt (93 mg, 0,68 mmol) en 4 ml de DMF. Se añadió NMM (0,27 ml, 2,5 mmol), seguido de EDC (131 mg, 0,36 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (90 mg, 55%).

Parte C:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se disolvió [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (90 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (18 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida pura (42 mg, 57%). LCMS: (M+H)⁺: 429,4.

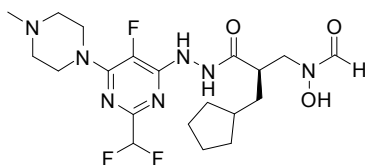
El Ejemplo 7 también se preparó de la siguiente manera:

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando dihidrobromuro de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A y usando 3 equivalentes de DIPEA en la Parte A.

Procedimiento General H

Ejemplo 8

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-(difluorometil)-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

2-(Difluorometil)-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-2-(difluorometil)-5-fluoropirimidina (200 mg, 0,92 mmol) en DMSO (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió N-metilpiperazina (110 µl, 0,96 mmol), seguido de DIPEA (500 µl, 2,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, hasta que se completó el desplazamiento de N-metilpiperazina de un cloro tal como se determinó mediante análisis por LCMS. Se añadió hidrazina (1 ml, 31 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se purificó por RP-HPLC para proporcionar 2-(difluorometil)-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina (142 mg, 56%). LCMS: (M+H)⁺: 277,0.

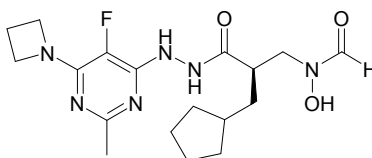
Parte B:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-(difluorometil)-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida

5 Se añadió 2-(difluorometil)-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina (142 mg, 0,51 mmol) a una solución de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (156 mg, 0,51 mmol) en DMF (5 ml). A esta mezcla se le añadieron HOAt (83 mg, 6,1 mmol), EDC (117 mg, 6,1 mmol) y NMM (0,28 ml, 2,6 mmol). La reacción se agitó durante una noche y el intermedio protegido con bencilo resultante se aisló por RP-HPLC. Después, este material se disolvió en MeOH desgasificado (5 ml) y se añadió Pd al 10%/C (al 20% p/p del intermedio). La suspensión resultante se agitó en un globo de hidrógeno durante 3 horas, tiempo después del cual el catalizador se retiró por filtración. La concentración al vacío produjo [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[2-(difluorometil)-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida (78 mg, 32%). LCMS: (M+H)⁺ : 474,1

Ejemplo 9

15 **[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

4-Azetidino-6-hidrazino-5-fluoro-2-metilpirimidina

20 Se disolvió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (6 g, 33 mmol) en 50 ml de iPrOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió azetidina-HCl (3,25 g, 35 mmol), seguido de 14,4 ml de DIPEA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h, después se añadió hidrazina monohidrato (4,0 ml, 82,5 mmol) y el contenido se calentó a 80°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con iPrOH y se secó. El filtrado restante se vertió en 250 ml de agua y se extrajo (5 x 100 ml) con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 97,5/2,5/0,25 de DCM/MeOH/NH₄OH como eluyente. El rendimiento global combinado de 4-azetidino-6-hidrazino-5-fluoro-2-metilpirimidina (precipitado + producto cromatografiado) fue de 3,6 g (55%). LCMS: (M+H)⁺: 198.

Parte B:

30 **[(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

35 Se disolvieron 4-azetidino-6-hidrazino-5-fluoro-2-metilpirimidina (2,3 g, 11,6 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (3,54 g, 11,6 mmol) y HOAt (1,9 g, 13,9 mmol) en 25 ml de DMF. Se añadió DIPEA (6 ml, 34,8 mmol), seguido de EDC (2,75 g, 13,9 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el contenido se vertió en 400 ml de agua (se formó un precipitado) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando MeOH al 3%/DCM como eluyente, para proporcionar [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (2,5 g, 44%). LCMS: (M+H)⁺: 485.

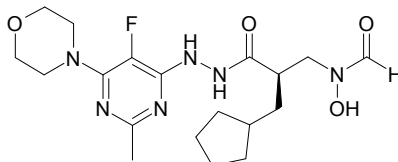
Parte C:

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

45 Se disolvió [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (3,9 g, 8,0 mmol) en 50 ml de MeOH y la mezcla se desgasificó con argón. Se añadió Pd al 10%/C (400 mg) y el contenido se puso en un globo de hidrógeno durante 4,5 h. Después, el contenido se desgasificó con argón y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. El filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidino)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida pura (3,1 g, 98%). LCMS: (M+H)⁺: 395.

Ejemplo 10

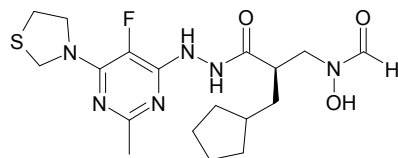
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando morfolina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 425,4.

Ejemplo 12

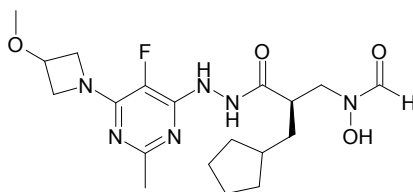
10 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**



Se preparó ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando tiazolidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 427,4.

Ejemplo 13

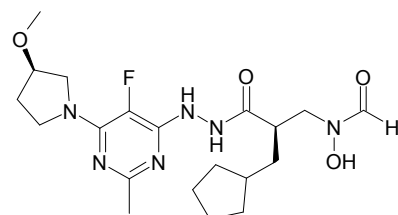
15 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(metiloxi)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil)hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 20 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(metiloxi)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil)hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando hidrocloreto de 3-metoxiazetidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 425,2.

Ejemplo 14

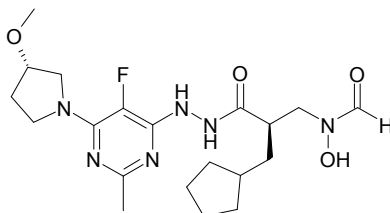
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3R)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 25 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3R)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando hidrocloreto de (R)-3-hidroxipirrolidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 15

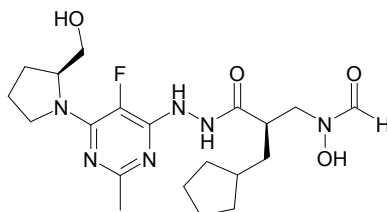
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando hidrocloreto de (S)-3-hidroxipirrolidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 19

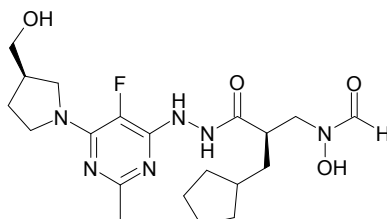
10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (S)-(+)-2-(hidroximetil)pirrolidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 440,2.

15 **Ejemplo 22**

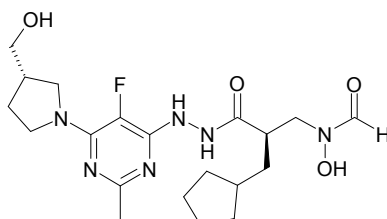
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Se preparó [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando 3(R)-pirrolidinametanol (J. of Med. Chem. **1987**, 30, 1711-1715), en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 23

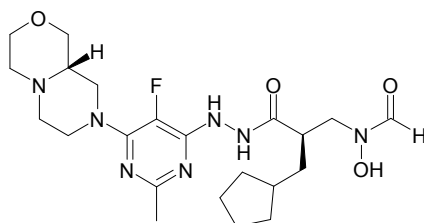
25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3S)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó [(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3*S*)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando 3(*S*)-pirrolidinametanol (J. of Med. Chem. **1987**, 30, 1711-1715), en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

5 Ejemplo 24

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

10 **N-(Fenilmetil)-D-serina**

Como para los procedimientos del documento WO2005058245, una mezcla de hidrocloruro de éster metílico de D-serina (98,84 g, 635,3 mmol) en MeOH (280 ml) se enfrió a 10°C. A la mezcla se le añadió lentamente trietilamina (88,5 ml, 635,0 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y la solución resultante se enfrió a 10°C. A la solución se le añadió benzaldehído (64 ml, 630,2 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. A la solución se le añadió en porciones borohidruro sódico (24,03 g, 635,2 mmol) durante 30 min y la mezcla se agitó durante 30 min más. En un matraz separado, se añadió MeOH (114 ml) a agua (170 ml) y a esta solución se le añadió una solución de NaOH (77,25 g, 1931 mmol) en agua (155 ml). La solución se enfrió a 15°C y la mezcla de aminación reductora se añadió lentamente a la solución de NaOH – agua – MeOH durante 15 min. La solución se agitó, se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió agua (170 ml), seguido de suficiente cantidad de HCl acuoso 6 N para ajustar el valor del pH a 9,5. La solución se lavó con EtOAc (2 x 60 ml) y se añadió suficiente cantidad de HCl acuoso 6 N para ajustar el valor del pH a 6,5. La mezcla se enfrió a 0°C y se mantuvo durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (2 x 200 ml) seguido de heptano (2 x 200 ml). El sólido de color blanco se secó a 40°C a alto vacío durante 3 días para producir N-(fenilmetil)-D-serina (79,51 g, 64%). LCMS: (M+H)⁺: 196

25 Parte B:

Ácido (3*R*)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico

Como para los procedimientos del documento WO2005058245, una solución de N-(fenilmetil)-D-serina (79,51 g, 407,3 mmol) en THF (485 ml) se enfrió a 0°C y se añadió una solución enfriada previamente a 0°C de K₂CO₃ (168,87 g, 1222 mmol) en agua (485 ml). A la mezcla bien agitada se le añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (45,4 ml, 570,0 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó vigorosamente a 0°C durante 30 min y después se añadió lentamente una porción adicional de cloruro de cloroacetilo (4,54 ml, 57,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min más a 0°C. A la mezcla se le añadió una cantidad suficiente de NaOH acuoso enfriado previamente a 0°C (al 50% p/p) para ajustar el valor del pH a > 13,5 mientras se mantenía la temperatura interna entre 5°C y 10°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y después se calentó a 20°C. La mezcla se lavó con heptano (165 ml) seguido de una segunda porción de heptano recién preparado (240 ml). La fase acuosa se enfrió a 0°C y se ajustó a un valor de pH de < 2 con HCl acuoso concentrado mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10°C. La mezcla se puso en un congelador a 0°C durante una noche y el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (2 x 300 ml) y se secó al vacío a 42°C durante una noche. El ácido (3*R*)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico resultante (72,20 g, 75%) se aisló en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 236

Parte C:

(3*R*)-5-Oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida

Una mezcla de ácido (3*R*)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico (69,67 g, 296,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (48,01 g, 355,4 mmol) en DCM (990 ml) se enfrió a 0°C. A la mezcla se le añadieron 4-metilmorfolina (163 ml, 1483 mmol), bencil amina (35,6 ml, 325,9 mmol) y EDC (62,46 g, 325,8 mmol). La solución de color amarillo se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se lavó con agua (500 ml), HCl acuoso 6 N (300 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (3*R*)-5-oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida en bruto (97,05 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 325,2.

Parte D:

1-Fenil-N-[[[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina

5 A una solución a 0°C de (3R)-5-oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida (suponiendo 96,07 g, 296,2 mmol) en PhMe (750 ml) se le añadió Red-Al (al 65% p/p en PhMe, 645 ml) mediante un embudo de adición. Después de la adición de aproximadamente 50 ml de Re-Al, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se añadió el resto del Red-Al durante 30 min. Después, la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a 0°C y la reacción se interrumpió mediante la adición lenta gota a gota de NaOH acuoso 1 N (50 ml). Después, se añadió una porción adicional de NaOH acuoso 1 N (500 ml), seguido de Et₂O (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1 N recién preparado (400 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con 4:1 de PhMe – Et₂O recién preparado (250 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-fenil-N-[[[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS: (M+H)⁺: 297

Parte E:

Oxo((fenilmetil)[[(3S)-4-(fenilmetil)-3 morfolinil]metil]amino)acetato de etilo

15 Una solución de 1-fenil-N-[[[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina (suponiendo 87,79 g, 296,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (67,1 ml, 385,2 mmol) en THF (1000 ml) se enfrió a 0°C. A la solución se le añadió gota a gota cloro(oxo)acetato de etilo (36,3 ml, 326,2 mmol) mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el disolvente se retiró al vacío hasta alcanzar aproximadamente 20% de su volumen y el residuo se repartió entre EtOAc (600 ml), agua (100 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (500 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de EtOAc (200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOH (100 ml) para proporcionar oxo((fenilmetil)[[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]amino)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS: (M+H)⁺: 397,2.

25 Parte F:

(9aS)-8-(Fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona

30 A una solución de oxo((fenilmetil)[[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]amino)acetato de etilo (suponiendo 117,43 g, 296,2 mmol) en EtOH (1000 ml) se le añadió Pd al 10%/C (23 g). La mezcla resultante se hidrogenó a presión de globo durante 5 días y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio con lavados de EtOH. Después, la solución se concentró al vacío y se cristalizó en EtOH – EtOAc para dar aproximadamente 15 g de un sólido de color blanco. Después, la torta de filtro de Pd/C se suspendió con MeOH (600 ml) y la mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio con lavados de MeOH. Después, la solución se concentró al vacío y se cristalizó en EtOH – EtOAc para dar un sólido de color blanco que se combinó con la extracción inicial de sólido. Después, las aguas madre combinadas se concentraron al vacío y se cristalizaron en EtOH – EtOAc para dar un sólido de color blanco que se combinó con la primera de las dos extracciones de sólido para producir (9aS)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (39,97 g, 52% de rendimiento en 4 etapas). LCMS: (M+H)⁺: 261,1.

Parte G:

(9aS)-8-(Fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

40 A una mezcla a 0°C de las dos extracciones combinadas de (9aS)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (total combinadas 42,29 g, 162,5 mmol) en Et₂O (406 ml) se le añadió LiAlH₄ 1 M en Et₂O (406 ml, 406 mmol) mediante un embudo de goteo durante 40 min. Después, la mezcla se calentó a 35°C y se agitó durante 6 días. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente el EtOAc (100 ml), seguido de agua (20 ml), NaOH acuoso al 15% (20 ml) y agua (60 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se diluyó con NaOH acuoso 1 N (500 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada (filtrado y extracciones de Et₂O) se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeOH (100 ml) y se secó durante una noche a alto vacío. El aceite incoloro resultante se combinó con una segunda extracción de producto preparada de la misma manera a partir de (9aS)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (0,3047 g, 1,1 mmol) para dar (9aS)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina en bruto (total combinado 38,59 g, >100% de rendimiento en bruto). LCMS: (M+H)⁺: 233,1.

Parte H:

Dihidrocloreuro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

A una solución de (9aS)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (suponiendo 38,02 g, 163,6 mmol) en MeOH (330 ml) se le añadieron HCl acuoso 6 N (55 ml, 330 mmol) y Pd al 10%/C (3,80 g). La mezcla se hidrogenó

durante una noche y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La torta de filtro se lavó con MeOH y la solución combinada se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (4 x 150 ml) para proporcionar dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (34,78 g, 99% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite de color rojo que solidificó a alto vacío. LCMS: (M+H)⁺: 142,9.

5 Parte I:

(9aS)-8-(6-Cloro-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

A una mezcla de dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (23,28 g, 108,2 mmol) en DCM (360 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (19,59 g, 108,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (68 ml, 390,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y la solución resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (100 ml) y esta fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturada (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (9aS)-8-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina en forma de un aceite de color amarillo claro que se usó sin purificación adicional. LCMS: (M+H)⁺: 287,1.

15 Parte J:

(9aS)-8-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

A una solución de (9aS)-8-(6-cloro-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (suponiendo 31,03 g, 108,2 mmol) en dioxano (430 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (31 ml). La mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una noche y después a 85°C durante 7 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (100 ml) y esta fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturada (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar (9aS)-8-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (27,98 g, 92% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 283,3.

Parte K:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

A una solución de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico, sal N,N-diisopropiletilamina, solvato de isopropanol (33,64 g, 68,0 mmol) en DMF (230 ml) se le añadieron (9aS)-8-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (20,16 g, 71,4 mmol), N-metilmorfolina (30 ml, 273 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (11,10 g, 81,6 mmol) y EDC (15,64 g, 81,6 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (500 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 200 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (100 ml). Después, esta fase de Et₂O se lavó con agua (50 ml). Este procedimiento de extracción-lavado se repitió 6 veces y después la fase orgánica combinada total se diluyó con DCM (250 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (42,32 g, > 100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 570,3.

40 Parte L:

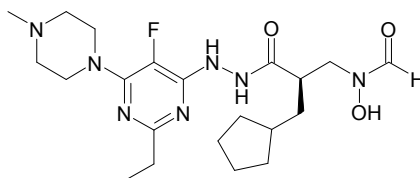
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

A una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (suponiendo 38,74 g, 68,0 mmol) en metanol (225 ml) se le añadió Pd al 10%/C (5,81 g). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 4 h y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio con lavados de MeOH. La solución resultante se concentró al vacío hasta alcanzar aproximadamente 10% de su volumen, se diluyó con EtOAc (400 ml) y se concentró al vacío hasta alcanzar aproximadamente 30% de su volumen. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con EtOAc. Las aguas madre y los lavados de EtOAc se concentraron al vacío hasta alcanzar aproximadamente 10% de su volumen y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con EtOAc. Las dos extracciones de sólido se combinaron y se secaron a 50°C durante 16 h a alto vacío para producir [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (25,48 g, 78% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 480,1.

Procedimiento alternativo

A una solución de [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(9*a*S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (suponiendo 39,73 g, 69,74 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 7,9 g). La suspensión se hidrogenó a presión de globo durante 3 h y después se filtró a través de dos filtros de fibra de vidrio con lavados de MeOH. La solución resultante se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 70 ml y después se diluyó con EtOAc (500 ml). La solución se concentró al vacío para retirar aproximadamente 100 ml de disolvente. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó bien con EtOAc seguido de hexanos. Las aguas madre se concentraron al vacío y después se diluyeron con EtOAc (200 ml). La mezcla se concentró al vacío hasta alcanzar aproximadamente 50% de su volumen y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó bien con EtOAc seguido de hexanos. Las dos extracciones de sólido se combinaron y se pusieron a alto vacío durante una noche. Después, a este material se le añadieron aproximadamente 466 mg de material preparado a través de una secuencia similar, y la extracción combinada se calentó a 50°C a alto vacío durante una noche para producir [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-[5-fluoro-6-[(9*a*S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (28,27 g, 83% de rendimiento en 2 etapas). LC/MS: (M+H)⁺: 480,3. El sólido resultante se caracterizó analíticamente y se descubrió que era una forma polimórfica, Forma 1.

Ejemplo 25

((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida

Parte A:

2-Etil-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina

A una solución enfriada con hielo de 1,4-dioxano (10 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron secuencialmente 4,6-dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina (1,0 g, 5,13 mmol), N-metilpiperazina (626 μ l, 5,64 mmol) y DIPEA (1,97 ml, 12,4 mmol). Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se añadió hidrazina anhidra (1,29 ml, 99 mmol). La suspensión resultante se calentó a 90°C en un baño de aceite durante 2 h hasta que el intermedio se consumió. La evaporación del disolvente dio un sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente dio un residuo de color amarillo claro en forma del producto deseado (890 mg, 69%).

Parte B:

((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Una solución de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (12,4 g, 40,6 mmol) en DMF (120 ml) se añadió a una mezcla de 2-etil-5-fluoro-4-hidrazino-6-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina (9,6 g, 37,8 mmol), HOAt (5,66 g, 41,58 mmol) y EDC (7,97 g, 41,58 mmol). La solución resultante se trató con NMM (9,1 ml, 83,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que se completara la reacción, se añadieron 200 ml de agua y la solución se extrajo tres veces con 200 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (100 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido vidrioso de color amarillo claro en forma del producto puro (17,1 g, 84%).

Parte C:

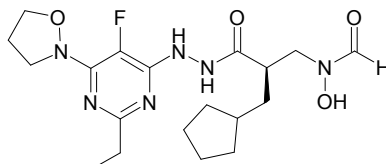
((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida

Una mezcla de ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (17,1 g, 31,61 mmol) y Pd al 10%/C (4 g) suspendido en MeOH (400 ml) se agitó en un globo de gas H₂. Después de 2 h, se añadieron 2 g más de Pd al 10%/C recién preparado. La suspensión resultante se agitó durante 1,5 h más en una atmósfera de hidrógeno hasta que se consumió el material de partida. El Pd/C se retiró por filtración a través de Celite, lavando con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró al vacío. Según procedía la evaporación, el producto cristalizaba de la solución restante. La evaporación continuó hasta que

sólo quedaron ~50 ml de líquido. Después, los cristales se recogieron por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (10,0 g). El filtrado se evaporó adicionalmente para dar una segunda extracción de cristales (1,5 g) en forma del producto puro. De la misma manera, se recogió una tercera extracción. El rendimiento combinado de ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida fue de 86% (12,2 g). LCMS: (M+H)⁺: 452,1.

Ejemplo 26

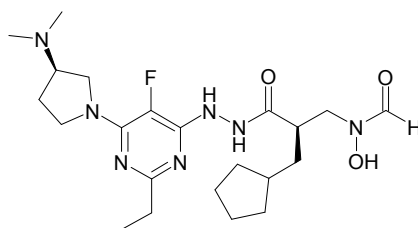
N-[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(2-isoxazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



10 Se preparó N-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(2-isoxazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando isoxazolidina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 425,2.

Ejemplo 27

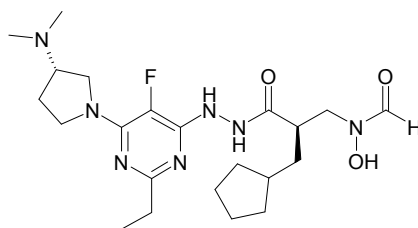
15 N-[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3*R*)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



Se preparó N-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3*R*)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (3*R*)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

20 Ejemplo 28

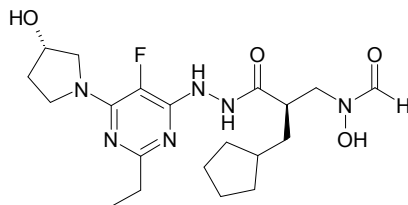
N-[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3*S*)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



25 Se preparó N-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3*S*)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (3*S*)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 29

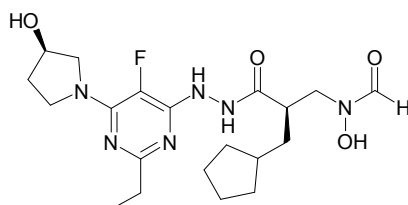
N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



- 5 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (S)-3-hidroxipirrolidina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 30

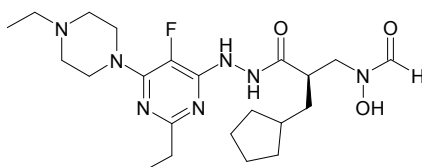
10 **N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**



Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (R)-3-hidroxipirrolidina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,0.

Ejemplo 32

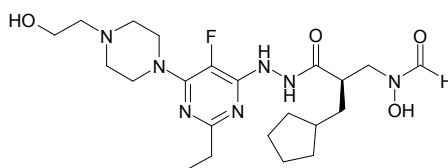
N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



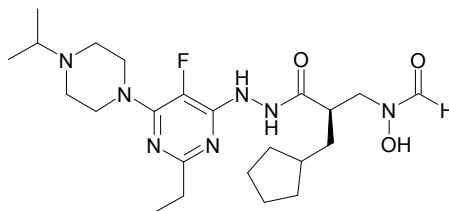
- 20 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando N-etilpiperazina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,5.

Ejemplo 33

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



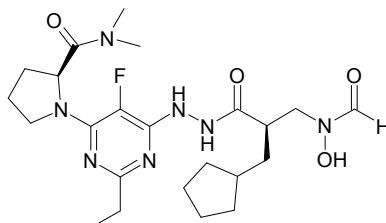
- 25 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando 1-(2-hidroxietyl)piperazina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 482,2.

Ejemplo 36**N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

- 5 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando 1-isopropilpiperazina disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 480.

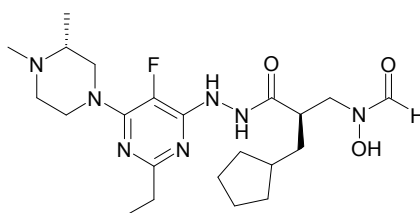
Ejemplo 37

- 10 **1-(6-{2-[(2R)-3-Ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil]hidrazino}-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil)-N,N-dimetil-L-prolinamida**



Se preparó 1-(6-{2-[(2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil]hidrazino}-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil)-N,N-dimetil-L-prolinamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando N,N-dimetil-L-prolinamida disponible en el mercado en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 494,2.

- 15 **Ejemplo 39**

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

Parte A:

- 20 **(R)-1,2-Dimetilpiperazina, sal dihidrocloruro**

Se disolvieron (3R)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo disponible en el mercado (1,0 g, 5,0 mmol), cianoborohidruro sódico (1,57 g, 25 mmol) y formaldehído (al 37% en H₂O, 2,25 ml, 30 mmol) y la mezcla se agitó en MeOH (50 ml). Se añadió gota a gota ácido acético (1,75 ml, 30 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en una solución ac. de NaHCO₃ y se extrajo tres veces con éter dietílico. Después de la retirada del disolvente de las capas de éter combinadas, el (3R)-3,4-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en bruto se disolvió en etanol y se trató con 2 ml de HCl concentrado. Se formó un precipitado que se filtró y después se recristalizó en etanol y agua para proporcionar (R)-1,2-dimetilpiperazina, sal dihidrocloruro (1,27 g).

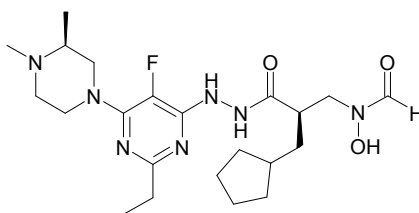
Parte B:

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida

5 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (R)-1,2-dimetilpiperazina, sal dihidrocloruro en lugar de azetidina y usando 3,5 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 40

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida



10

Parte A:

(S)-1,2-Dimetilpiperazina, sal dihidrocloruro

Puede prepararse dihidrocloruro de (S)-1,2-dimetilpiperazina de una manera similar a dihidrocloruro de (R)-1,2-dimetilpiperazina, como se ha descrito en el Ejemplo 39.

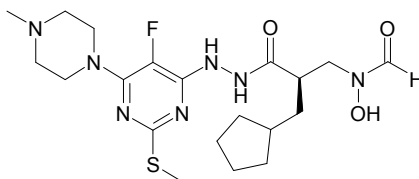
15 Parte B:

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida

20 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando dihidrocloruro de (S)-1,2-dimetilpiperazina en lugar de azetidina y usando 3,5 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 41

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxi-formamida



25 Parte A:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

30 En un tubo cerrado herméticamente, se disolvieron {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[4-cloro-5-fluoro-2-(metiltio)-6-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil}(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (11,60 g, 23,67 mmol), N-metil piperazina (2,89 ml, 26,00 mmol, 1,1 equiv.) y N,N-diisopropil etilamina (4,95 ml, 28,40 mmol, 1,2 equiv.) en DMSO seco (100 ml) y la mezcla se calentó a 68°C con agitación durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo/hexanos (2:1, 2 x 300 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida en forma de un sólido espumoso de color rojo (12,5 g, 95,4%).

35

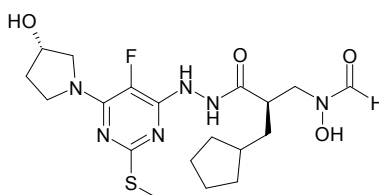
Parte B:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

5 Se disolvió ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (2,5 g, 22,58 mmol) en ácido acético/agua (4:1, 1 l) y se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se co-evaporó con tolueno (20 ml) seguido de metanol (50 ml)/trietilamina (20 ml). El residuo se disolvió en metanol (120 ml) y trietilamina (20 ml) y se purificó por HPLC Gilson (acetonitrilo al 10-95%/agua, tiempo de gradiente de 8 min) para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida en forma de un sólido espumoso de color rojizo (6,90 g, 65,1%). LCMS: (M+H)⁺: 470,2.

Ejemplo 44

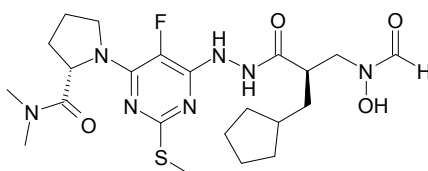
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



15 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (S)-3-hidroxi-pirrolidina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 457,4.

Ejemplo 48

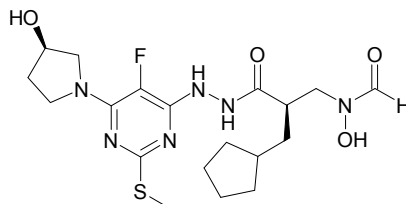
1-[6-{2-((2R)-3-Ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-N,N-dimetil-L-prolinamida



Se preparó 1-[6-{2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-N,N-dimetil-L-prolinamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando N,N-dimetil-L-prolinamida disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 512,3.

Ejemplo 49

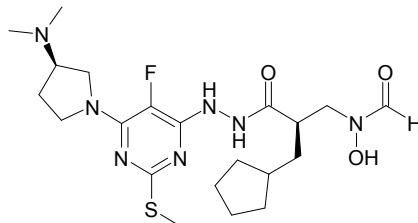
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



30 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (R)-3-hidroxi-pirrolidina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 457,2.

Ejemplo 50

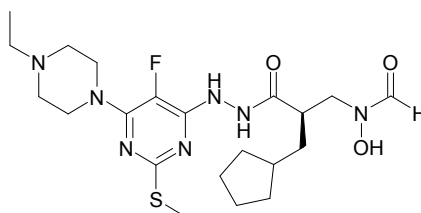
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,4.

Ejemplo 51

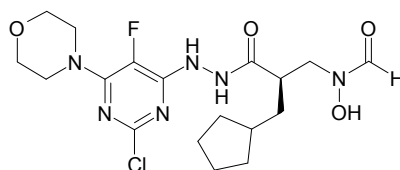
- 10 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**



- 15 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando N-etilpiperazina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,2.

Ejemplo 52

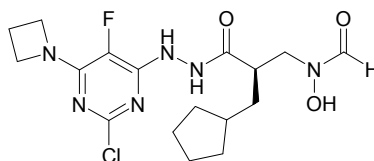
[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando morfolina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 445,2.

Ejemplo 53

- 25 **[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

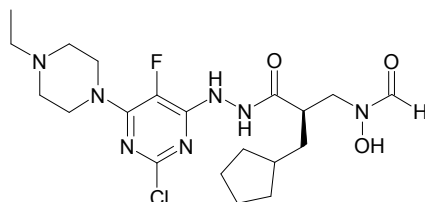


Se preparó [(2R)-3-{2-[6-(1-azetidiny)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida se preparó de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreto de

azetidina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 415,2.

Ejemplo 54

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

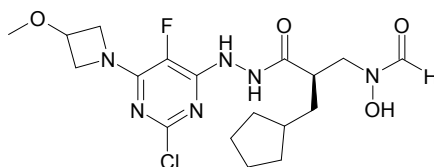


5

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando N-etilpiperazina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 472,2.

Ejemplo 56

10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-(metiloxi)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

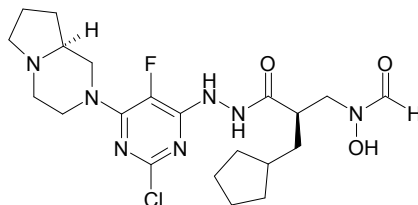


15

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-(metiloxi)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreuro de 3-metoxiazetidina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 445,7.

Ejemplo 58

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

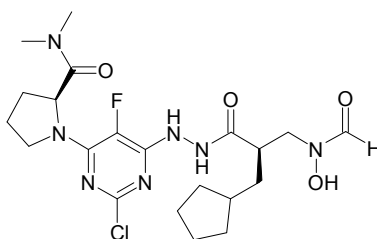


20

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (8aS)-octahidropirrolol[1,2-a]pirazina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,4.

Ejemplo 59

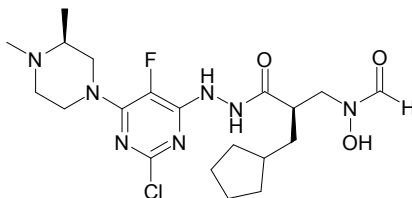
25 **1-{6-Cloro-2-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-N,N-dimetil-L-prolinamida**



Se preparó 1-{6-cloro-2-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-N,N-dimetil-L-prolinamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando N,N-dimetil-L-prolinamida disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,1.

Ejemplo 61

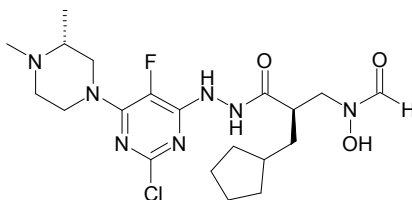
- 5 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 10 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando dihidrocloruro de (S)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 40) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 472,2.

Ejemplo 62

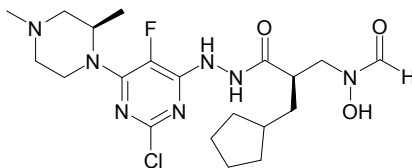
- [(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando dihidrocloruro de (R)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 39) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 472,2.

Ejemplo 63

- 20 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

N-[[[Fenilmetil]oxi]carbonil]-D-alanil-N-metilglicinato de metilo

- 25 A una mezcla de N-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]-D-alanina (133,53 g, 598,2 mmol) en DCM (1100 ml) se le añadieron hidrocloreto de éster metílico de sarcosina en polvo (83,49 g, 598,2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (80,81 g, 598,1 mmol) y 4-metilmorfolina (242 ml, 2201 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió EDC (114,68 g, 598,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se lavó con agua (500 ml), HCl acuoso 1 N (2 x 300 ml), y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar N-[[[fenilmetil]oxi]carbonil]-D-alanil-N-metilglicinato de metilo en bruto (162,35 g, 88% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 309,0.
- 30

Parte B:

(3R)-1,3-Dimetil-2,5-piperazinadiona

5 A una suspensión de tres extracciones combinadas de N-[[fenilmetil]oxi]carbonil-D-alanil-N-metilglicinato de metilo (total combinado 489,09 g, 1586 mmol) en DCM (210 ml) se le añadieron MeOH (1000 ml) y Pd al 10%/C (50 g). La mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche y después se añadió una porción adicional de Pd al 10%/C (5 g). La mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 6 h más y después se filtró y se lavó con MeOH y DCM. El líquido transparente resultante se evaporó para dar un aceite transparente, que posteriormente solidificó después de un periodo de reposo para producir (3R)-1,3-dimetil-2,5-piperazinadiona (214,0 g, 95% de rendimiento) en forma de un sólido teñido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 143,0.

10 Parte C:

Dihidrocloruro de (3R)-1,3-dimetilpiperazina

15 A una suspensión a 0°C de (3R)-1,3-dimetil-2,5-piperazinadiona (93,74 g, 659,4 mmol) en THF (660 ml) se le añadió en porciones LiAlH₄ (75,1 g, 1979 mmol) durante 1 h. Después, la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 2,5 h. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente Na₂SO₄ · 10 H₂O (75 g), seguido de la adición lenta de NaOH acuoso 1 N (1000 ml). La mezcla se extrajo con CHCl₃ (6 x 1000 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. A la solución resultante se le añadió HCl 4 N en dioxano (367 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con MeOH (2000 ml) y se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 1000 ml) y se puso a alto vacío durante una noche para proporcionar dihidrocloruro de (3R)-1,3-dimetilpiperazina (102,22 g, 83% de rendimiento) en forma de una goma de color pardo. LCMS: (M+H)⁺: 115,1.

20

Parte D:

2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

25 A dihidrocloruro de (3R)-1,3-dimetilpiperazina (102,22 g, 546,3 mmol) se le añadió una solución de 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (271,71 g, 546,3 mmol) en DMF (900 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (295 ml, 1694 mmol). La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se diluyó con Et₂O (1000 ml) y se lavó con agua (1000 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (1000 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 500 ml). Después, la fase orgánica se diluyó con DCM (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice (EtOAc al 30% en hexanos; Et₃N al 1%). Después, la solución se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH. El residuo se diluyó con MeOH (1000 ml) y se cristalizó mediante la adición de agua. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con MeOH al 10% en agua. El sólido de color amarillo resultante se secó a 50°C a alto vacío para dar 2-{2-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (257,34 g, 82% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 575,2.

30

35

Parte E:

Trihidrocloruro de 2-cloro-4-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina

40 A una solución de 2-{2-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (215,28 g, 374,3 mmol) en DCM (1870 ml) se le añadió HCl 2 N en Et₂O (1870 ml, 3740 mmol). La solución se agitó mecánicamente durante 64 h y la suspensión resultante se dejó reposar. Después, la mayor parte del disolvente se decantó y el sólido restante se trituró con DCM (1000 ml) y se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con DCM y se secó a alto vacío para proporcionar 2-cloro-4-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina, suponiendo el trihidrocloruro (138,22 g, 96% de rendimiento) en forma de un polvo de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 275,1.

45

Parte F:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

50 A una mezcla a 0°C de 2-cloro-4-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina, suponiendo el trihidrocloruro (126,70 g, 329,9 mmol) y ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico, sal N,N-diisopropiletilamina, solvato de isopropanol (155,42 g, 314,1 mmol) en DMF (630 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (240 ml, 2183 mmol), seguido de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (51,31 g, 377,0 mmol) y EDC (72,27 g, 377,0 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con Et₂O (1000 ml) y se lavó con agua (1000 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (1000 ml) y la fase orgánica combinada se lavó

con agua (3 x 300 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (300 ml) y esta fase de Et₂O se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica combinada total se diluyó con DCM (1000 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (193,65 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color rojo oscuro. LCMS: (M+H)⁺: 562,3.

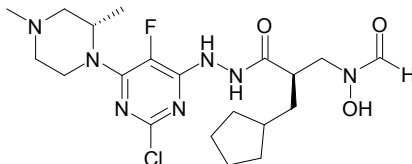
Parte G:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

A una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (suponiendo 176,57 g, 314,1 mmol) en MeOH (800 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (14,13 g). La mezcla se hidrogenó a presión de globo con control cada 30 min hasta que se determinó que la reacción se había completado (7 h). Después, la mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio con lavados de MeOH. El filtrado de color oscuro resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (columna Luna C18 (2); 10 micrómetros; 101,6 mm x 250 mm; detección UV a 250 nm; 480 ml/min; concentración de la muestra 40 mg/ml; masa de inyección 4 g; fase móvil A: formiato amónico acuoso 300 mmol a pH 4,0; fase móvil B: MeCN; método: 28% de B durante 9 min; 90% de B durante 9 min; 28% de B durante 5 min). Las fracciones de la solución del producto se combinaron y se ajustaron a un valor de pH de 6,8 con NH₄OH acuoso y después se agitaron con Darco (carga de 50% en peso basándose en el producto en bruto) durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta alcanzar un volumen de 3,5 l y el valor del pH se ajustó de 5,6 a 8,5 con NH₄OH, produciendo un precipitado de color naranja. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío hasta alcanzar un volumen de 1 l, produciendo un precipitado de color castaño. Se añadió un volumen igual de heptano (1 l) y la mezcla se enfrió a 0°C durante 1 h. Después, el producto se aisló por filtración, lavando con heptano, y se secó a presión reducida a 50°C durante 20 h para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[(2*R*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (85,5 g, 57% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 472,2.

Ejemplo 64

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2*S*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

(3*S*)-1,3-Dimetilpiperazina, dihidrocloruro

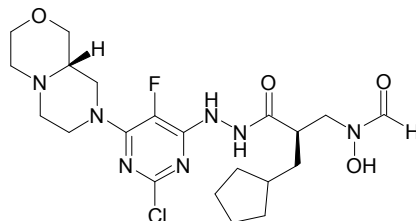
Puede prepararse (3*S*)-1,3-dimetilpiperazina, dihidrocloruro de una manera similar a (3*R*)-1,3-dimetilpiperazina, dihidrocloruro (Ejemplo 63), usando CBZ-L-alanina en lugar de CBZ-D-alanina.

Parte B:

Se preparó [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[(2*S*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (S)-1,3-dimetilpiperazina en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 472,2.

Ejemplo 65

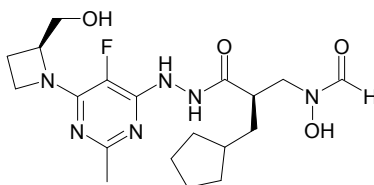
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (que puede prepararse como se ha descrito en el Ejemplo 24, Partes A-H) en lugar de isopropil amina en la Parte A, utilizando HCl 2 N en éter en la Parte B, realizando un tratamiento extractivo (éter/agua) en vez de purificación por HPLC en la Parte C, y purificando el producto final en la Parte D por recristalización en EtOAc/éter en vez de HPLC. LCMS: (M+H)⁺: 501,0.

Ejemplo 66

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-azetidini]l}-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



Parte A:

(2S)-2-Azetidinilmetanol, sal TFA

- 15 Se disolvió (S)-1-(t-butoxicarbonil)-2-azetidinetanol disponible en el mercado (100 mg, 5,3 mmol) y se agitó en diclorometano (2 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la retirada del grupo t-butoxicarbonilo. Después, el disolvente se evaporó y el producto en bruto, sal TFA de (2S)-2-azetidinetanol, se usó directamente en la siguiente etapa.

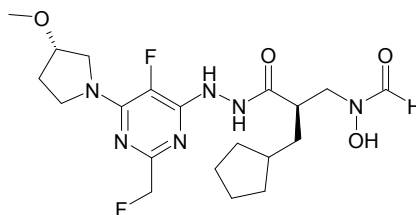
Parte B:

- 20 **N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-azetidini]l}-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

- Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-azetidini]l}-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2S)-2-azetidinetanol, sal TFA en lugar de pirrolidina y usando 3 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 425,4

Ejemplo 71

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-(fluorometil)-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

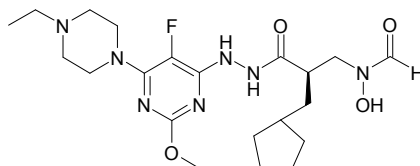


- 30 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-(fluorometil)-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (S)-3-

metoxilpirrolidina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina y 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 457,2.

Ejemplo 75

5 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



Parte A:

10 [(2R)-3-{2-[6-Cloro-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Puede prepararse [(2R)-3-{2-[6-cloro-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida de una manera similar al Intermedio E, utilizando sulfato de o-metilisourea en lugar de sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea en la Parte A y ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico en lugar de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico en la Parte D. LCMS: (M+H)⁺: 480,1.

15 Parte B:

20 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Se agitaron [(2R)-3-{2-[6-cloro-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,150 g, 0,31 mmol), 1-etilpiperazina disponible en el mercado (0,080 ml, 0,63 mmol) y diisopropiletamina (0,054 ml, 0,31 mmol) en DMSO (2 ml) durante una noche a 65°C. Después, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en forma de un sólido de color rojo (0,145 g, 83%). LCMS: (M+H)⁺ = 558,3.

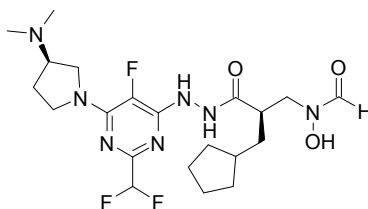
Parte C:

25 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

Una solución de ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,145 g, 0,26 mmol) y Pd(C) (0,030 g) en MeOH (10 ml) se puso en condiciones de hidrogenación convencionales como en el Procedimiento General A, Parte C para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida en forma de un sólido de color rojo (0,119 g, 98%). LCMS: (M+H)⁺ = 468,4.

Ejemplo 76

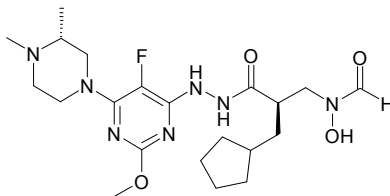
35 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando (3R)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 488,1.

Ejemplo 80

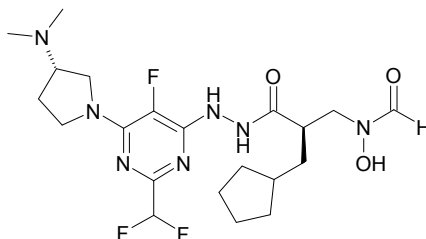
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se sintetizó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiloxi)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con Ejemplo 79, utilizando (2R)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 39) en lugar de [(1S)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)propil] amina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 468,3.

Ejemplo 81

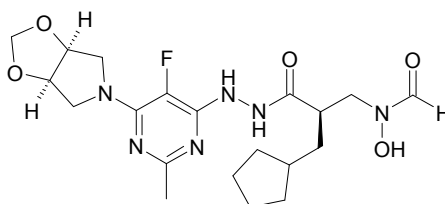
10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando (3S)-N,N-dimetil-3-pirrolidinamina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 488,3.

Ejemplo 87

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



Parte A:

20 (cis)-3,4-Dihidroxi-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

Se disolvió 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de fenilmetilo (disponible en el mercado) (5,07 g, 25 mmol) en una mezcla de acetona (25 ml) y agua (10 ml). Se añadió NMO (5,9 g, 50 mmol) seguido de OsO₄ catalítico. La reacción se agitó durante 19 horas y después se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de Na₂S₂O₃. Un tratamiento convencional seguido de cromatografía sobre gel de sílice (de 3:1 de Hexano:acetato de etilo a acetato de etilo puro a 9:1 de DCM: MeOH) produjo (cis)-3,4-dihidroxi-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,872 g, 15%) en forma de un aceite transparente. LCMS: (M+H)⁺: 237,9.

Parte B:

(cis)-Tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol

30 A una solución de (3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,872 g, 3,7 mmol) y dimetoximetano (10 ml) en DCM (4 ml) se le añadieron 5 gotas de ácido trifílico y la solución resultante se agitó hasta que se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por LCMS. La interrupción de la reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de un tratamiento convencional y purificación por RP-HPLC

produjo el intermedio (syn)-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-carboxilato de fenilmetilo. Éste se disolvió inmediatamente en MeOH desgasificado (5 ml), se añadió Pd al 10%/C (25 mg) y la reacción se agitó en un globo de hidrógeno hasta que se determinó que se había completado mediante análisis por LCMS. La filtración y la concentración al vacío produjeron (*cis*)-tetrahidro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol (88 mg, 21%). LCMS: (M+H)⁺: 116,1.

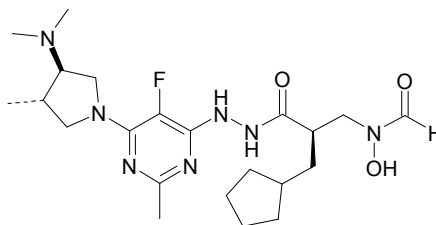
5 Parte C:

((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

Se preparó ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (*cis*)-tetrahidro-3*aH*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 453,3.

Ejemplo 89

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(*trans*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



15 Parte A:

(*trans*)-*N,N*,4-Trimetil-3-pirrolidinamina

Una solución de (*trans*)-3-amino-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo disponible en el mercado (1 g, 5 mmol) y formaldehído (0,69 ml, 25 mmol, al 37% en agua) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH(OAc)₃ (7,4 g, 35 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió NaOH 1 M (20 ml) y las capas se dejaron separar. La fase acuosa se extrajo con éter y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para producir un residuo en bruto. Este material se disolvió en HCl 4 M en dioxano (24 ml) y se agitó durante 3 horas. La evaporación del disolvente produjo (*trans*)-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina con rendimiento cuantitativo. LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

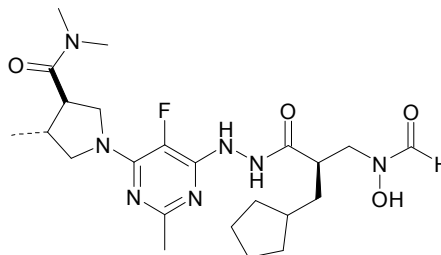
Parte B:

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(*trans*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(*trans*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida en forma de una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando *trans*-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,4.

Ejemplo 90

(*trans*)-1-{6-[2-((2*R*)-3-Ciclopentil-2-{[formil(hidroxi)amino]metil} propanoil)hidrazino]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinacarboxamida (mezcla de diastereómeros)



35

Parte A:

(trans)-N,N,4-Trimetil-3-pirrolidinacarboxamida

Una solución de (trans)-3-[(dimetilamino)carbonil]-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo disponible en el mercado (1,06 g, 3,4 mmol), DMAP (0,63 g, 5,2 mmol) y EDC (1,0 g, 5,2 mmol) en DCM (18 ml) se agitó durante 5 min y se añadió dimetilamina (1,9 ml, 3,8 mmol, 2 M en THF). La reacción se dejó en agitación hasta que se determinó que se había completado mediante análisis por LCMS y se interrumpió con HCl 1 M. Un tratamiento convencional proporcionó el intermedio de amida deseado. Este material se disolvió inmediatamente en MeOH desgasificado (20 ml) y se añadió Pd al 10%/C (120 mg). La mezcla de reacción se dejó en agitación en un globo de hidrógeno hasta que se observó la completa desprotección mediante análisis por LCMS. El catalizador se retiró por filtración para producir (trans)-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinacarboxamida. LCMS: (M+H)⁺: 157,2.

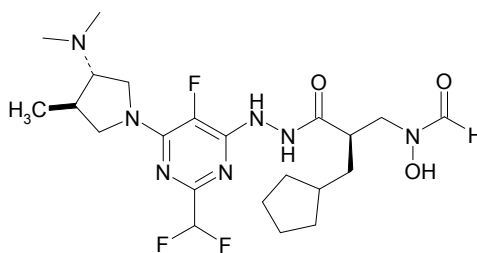
Parte B:

(trans)-1-{6-[2-((2R)-3-Ciclopentil-2-{[formil(hidroxi)amino]metil} propanoil)hidrazino]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinacarboxamida

Se preparó (trans)-1-{6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-{[formil(hidroxi)amino]metil} propanoil)hidrazino]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinacarboxamida en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (trans)-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinacarboxamida en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 494,4.

Ejemplo 91

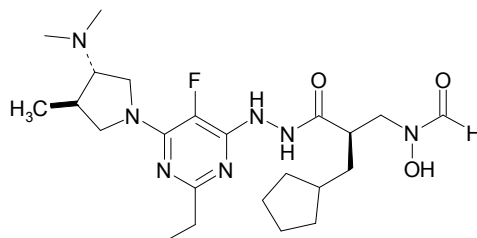
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(trans)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando *trans*-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 502,4.

Ejemplo 92

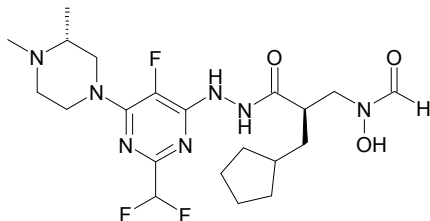
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(trans)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(trans)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (trans)-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 480,3.

Ejemplo 93

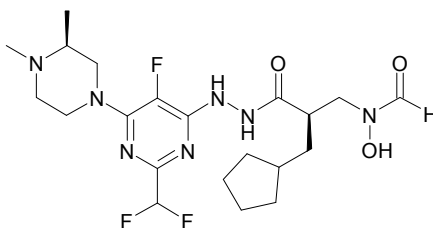
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3*R*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3*R*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando sal dihidrocloruro de (2*R*)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 39) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 488,7.

Ejemplo 95

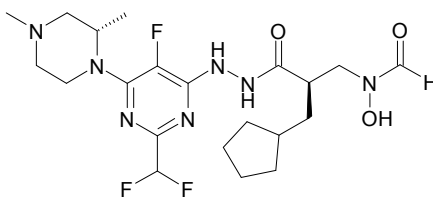
- 10 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3*S*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



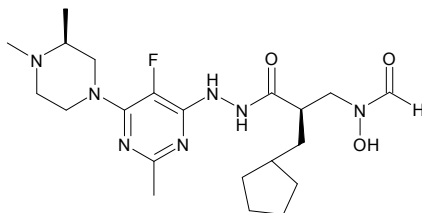
- 15 Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(3*S*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando sal dihidrocloruro de (2*S*)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 40) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 488,6.

Ejemplo 96

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(2*S*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-6-[(2*S*)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando (3*S*)-1,3-dimetilpiperazina (Ejemplo 64) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 488,5.

Ejemplo 97**[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

5 Parte A:

(3S)-3,4-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimietiletilo

Se agitaron (3S)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimietiletilo disponible en el mercado (3,05 g, 15,23 mmol), formaldehído (al 37% en agua) (2,13 ml), triacetoxiborohidruro sódico (5,52 g, 26,04 mmol) y DCM (250 ml) durante una noche. El disolvente se retiró y al residuo se le añadió NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar (3S)-3,4-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimietiletilo en forma de un aceite transparente (3,15 g, 97%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 215,3$.

Parte B:

Dihidrocloreuro de (2S)-1,2-dimetilpiperazina

Se agitó (3S)-3,4-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimietiletilo (3,15 g, 14,7 mmol) en HCl 1 N (40 ml) durante una noche. Después, se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar dihidrocloreuro de (2S)-1,2-dimetilpiperazina en forma de un sólido de color blanco (2,88 g). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 115,1$.

Parte C:

4-Cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina

A una solución de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,181 g, 1,0 mmol) y dihidrocloreuro de (2S)-1,2-dimetilpiperazina (0,189 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (1 ml) para mejorar la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después el disolvente se retiró al vacío. Al residuo resultante se le añadieron éter, THF y agua. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar 4-cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina en forma de un sólido de color amarillo (0,254 g, 98%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 259,3$.

Parte D:

4-[(3S)-3,4-Dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina

A 4-cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,254 g, 0,98 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 4-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina en forma de un sólido de color amarillo (0,161 g, 64%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 255,6$.

Parte E:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Se disolvieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (0,184 g, 0,60 mmol), 4-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (0,161 g, 0,63 mmol), NMM (0,21 ml, 1,89 mmol), HOAt (0,086 g, 0,63 mmol) y EDC (0,121 g, 0,63 mmol) en DMF (4 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,219 g, 64%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 542,7$.

40

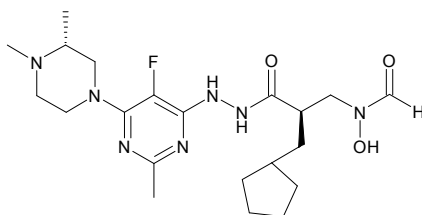
Parte F:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

5 Una mezcla de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxil]formamida (0,219 g, 0,40 mmol) y Pd(C) (0,042 g) en MeOH (10 ml) se puso en condiciones de hidrogenación convencionales como en el Procedimiento General A, Parte C, para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color blanco (0,172 g, 94%). LCMS: (M+H)⁺ = 452,3.

Ejemplo 98

10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

(3R)-3,4-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 Se agitaron (3R)-3-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo disponible en el mercado (2,78 g, 13,88 mmol), formaldehído (al 37% en agua) (1,94 ml), triacetoxiborohidruro sódico (5,03 g, 23,73 mmol) y DCM (200 ml) durante una noche. El disolvente se retiró y al residuo se le añadió NaOH 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar (3R)-3,4-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite transparente (2,70 g, 91%). LCMS: (M+H)⁺ = 215,4.

20 Parte B:

Dihidrocloruro de (2R)-1,2-dimetilpiperazina

25 Se agitó (3R)-3,4-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,70 g, 12,6 mmol) en HCl 1 N (25 ml) durante una noche. Después, se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (25 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar dihidrocloruro de (2R)-1,2-dimetilpiperazina en forma de un sólido de color blanco (2,53 g). LCMS: (M+H)⁺ = 115,1,

Parte C:

4-Cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina

30 A una solución de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,181 g, 1,0 mmol) y dihidrocloruro de (2R)-1,2-dimetilpiperazina (0,189 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) para mejorar la solubilidad. La reacción se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y al residuo resultante se le añadieron THF y éter, que se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina en forma de un aceite de color amarillo (0,242 g, 94%). LCMS: (M+H)⁺ = 259,3.

Parte D:

35 **4-[(3R)-3,4-Dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina**

A 4-cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,242 g, 0,94 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los volátiles se retiraron al vacío y se purificaron por RP-HPLC para proporcionar 4-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina en forma de un sólido de color amarillo (0,079 g, 33%). LCMS: (M+H)⁺ = 255,3.

40

Parte E:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

5 Se disolvieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (0,079 g, 0,30 mmol), 4-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (0,079 g, 0,31 mmol), NMM (0,10 ml, 0,90 mmol), HOAt (0,042 g, 0,31 mmol) y EDC (0,059 g, 0,31 mmol) en DMF (4 ml) y la mezcla se trató de una manera similar al Procedimiento General A, Parte B, para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,082 g, 49%). LCMS: (M+H)⁺ = 542,7.

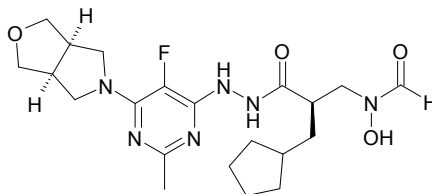
Parte F:

10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

15 Una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,082 g, 0,15 mmol) y Pd(C) (0,016 g) en MeOH (10 ml) se puso en condiciones de hidrogenación convencionales como en el Procedimiento General A, Parte C, para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color blanco (0,067 g, 99%). LCMS: (M+H)⁺ = 452,4.

Ejemplo 99

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



20

Parte A:

[(*cis*)-1-(Fenilmetil)-3,4-pirrolidinadiil]dimetanol

25 Se disolvió (*cis*)-1-(fenilmetil)-3,4-pirrolidinadicarboxilato de dimetilo (Chem. Pharm. Bull. **1985** 33; 896-898) (2,44 g, 8,8 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones LiAlH₄ (1 g, 26 mmol) y la reacción se calentó durante una noche a 60°C. Después de la refrigeración a 0°C, se añadió éter húmedo seguido de agua (1 ml), 15 p/p de NaOH (ac.) (1 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se filtró a través de Celite, produciendo [(*cis*)-1-(fenilmetil)-3,4-pirrolidinadiil]dimetanol en bruto (2,5 g) que se usó directamente en la siguiente reacción. LCMS: (M+H)⁺: 222,3.

Parte B:

30 **(*cis*)-3,4-Pirrolidinadiildimetanol**

35 A una solución de [(*cis*)-1-(fenilmetil)-3,4-pirrolidinadiil]dimetanol en bruto (2,5 g) en MeOH (50 ml) se le añadió HCl conc. (0,2 ml) seguido de catalizador de Pearlmans (700 mg). La suspensión resultante se hidrogenó durante 48 horas a 344,74 kPa (50 psi) en un agitador Parr, tiempo después del cual se añadieron 700 mg más del catalizador. La hidrogenación durante 72 horas más a 344,74 kPa (50 psi) dio como resultado que la reacción se completara. La retirada del catalizador por filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida produjeron (*cis*)-3,4-pirrolidinadiildimetanol (970 mg, 7,4 mmol). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte C:

(*cis*)-3,4-Bis(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

40 Se disolvió (*cis*)-3,4-pirrolidinadiildimetanol (970 mg, 7,4 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y agua (7 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió Na₂CO₃ (1,96 g, 19 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (1,15 ml, 8,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 horas, manteniendo la temperatura a 0°C. La reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del metanol y la solución acuosa restante se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico antes de concentrarse al vacío. El análisis por RP-HPLC produjo (*cis*)-3,4-bis(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (450 mg, al 22%, 1,7 mmol). LCMS: (M+H)⁺: 266,1.

45

Parte D:

Tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-carboxilato de fenilmetilo

5 A una mezcla de DCM (3 ml) y piridina (3 ml) se le añadió (cis)-3,4-bis(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (250 mg, 0,94 mmol) seguido de cloruro de tosilo (540 mg, 2,8 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente una vez con hexano antes de purificarse por RP-HPLC. Esto produjo tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-carboxilato de fenilmetilo (170 mg, 73%). LCMS: (M+H)⁺: 248,4.

Parte E:

Hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol

10 A una solución desgasificada de MeOH (5 ml) se le añadió tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-carboxilato de fenilmetilo (170 mg, 0,68 mmol) seguido de Pd/C (40 mg). La agitación en un globo de hidrógeno durante 3 horas, seguido de la filtración del catalizador y la evaporación del disolvente, produjo hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (70 mg, 91%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

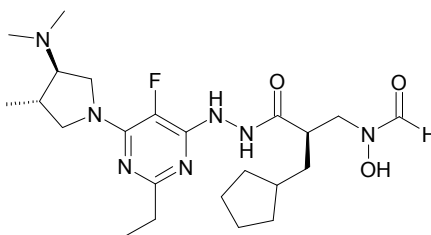
Parte F:

15 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 451,3.

20 **Ejemplo 100**

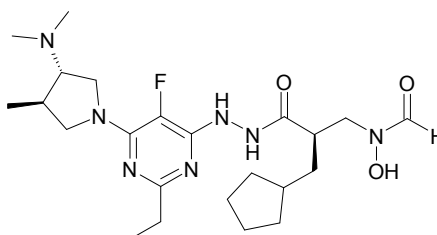
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida (D1)



25 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R,4S)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando *trans*-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de azetidina en la Parte A. La cromatografía quiral del producto de la Parte B produjo un solo enantiómero que se desprotegió de acuerdo con la Parte C. La estereoquímica absoluta de este compuesto se desconoce y se asigna arbitrariamente sobre el anillo de pirrolidina de la estructura anterior. LCMS: (M+H)⁺: 480,6.

30 **Ejemplo 101**

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida (D2)

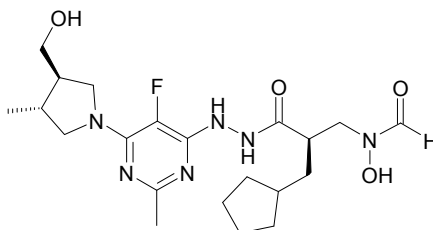


35 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando *trans*-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de azetidina en la Parte A. La cromatografía quiral del producto de la Parte B produjo un solo enantiómero que se desprotegió de acuerdo con la Parte C. La estereoquímica

absoluta de este compuesto se desconoce y se asigna arbitrariamente sobre el anillo de pirrolidina de la estructura anterior. LCMS: (M+H)⁺: 480,4.

Ejemplo 102

5 [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(trans)-3-(hidroximetil)-4-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



Parte A:

rac-(trans)-4-Metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo

10 A una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (1,8 ml, 7 mmol) y crotonato de metilo (0,62 ml, 5,8 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,045 ml, 0,58 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. Esto produjo rac-(trans)-4-metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo en bruto (1,58 g) que se usó sin purificación adicional.
15 LCMS: (M+H)⁺: 234,3.

Parte B:

Rac-[(trans)-4-Metil-3-pirrolidinil]metanol

20 Se sintetizó [(trans)-4-metil-3-pirrolidinil]metanol de acuerdo con el Ejemplo 99, Partes A y B, utilizando rac-(trans)-4-metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo en lugar de (cis)-1-(fenilmetil)-3,4-pirrolidinacarboxilato de dimetilo en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

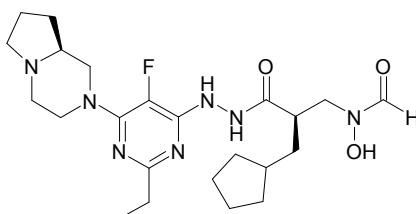
Parte C:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(trans)-3-(hidroximetil)-4-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

25 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(trans)-3-(hidroximetil)-4-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando rac-(trans)-[(3R,4R)-4-metil-3-pirrolidinil]metanol en lugar de pirrolidina en la Parte A. El producto era una mezcla de diastereómeros. LCMS: (M+H)⁺: 453,3.

Ejemplo 104

30 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

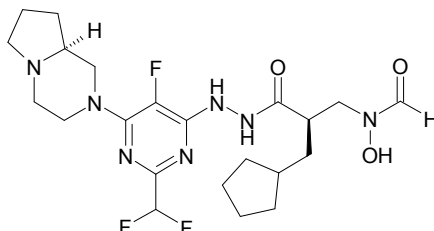


Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

35 de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (8aS)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina disponible en el mercado en lugar de azetidina y DMSO en lugar de MeOH en la Parte A.

Ejemplo 106

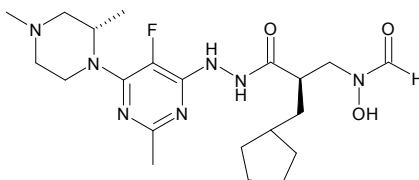
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-(difluorometil)-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General H, utilizando (8aS)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 108

- 10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

4-Cloro-6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina

- 15 A 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,309 g, 1,71 mmol) y trietilamina (0,83 ml, 5,98 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió dihidrocloruro de (3S)-1,3-dimetilpiperazina (Ejemplo 64) (0,320 g, 1,71 mmol). Se añadió MeOH (3 ml) para mejorar la solubilidad y la reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y al residuo resultante se le añadieron éter, THF y agua. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-cloro-6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina en forma de un sólido de color naranja (0,277 g, 63%). LCMS: (M+H)⁺ = 259,3.

Parte B:

4-[(2S)-2,4-Dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina

- 25 Se agitaron 4-cloro-6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,277 g, 1,07 mmol), hidrazina monohidrato (0,5 ml) y DMSO (2,0 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 7 horas. Se purificó por RP-HPLC para proporcionar 4-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina en forma de un sólido de color naranja (0,118 g, 43%). LCMS: (M+H)⁺ = 255,3.

Parte C:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

- 30 Se disolvieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (0,139 g, 0,45 mmol), 4-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (0,118 g, 0,46 mmol), NMM (0,15 ml, 1,38 mmol), HOAt (0,063 g, 0,46 mmol) y EDC (0,088 g, 0,46 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó durante una noche. Se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en forma de un sólido de color blanco (0,118 g, 47%). LCMS: (M+H)⁺ = 542,7.

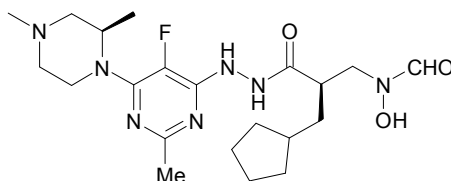
Parte D:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

5 Una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]((fenilmetil)oxi)formamida (0,118 g, 0,22 mmol) y Pd(C) (0,018 g) en MeOH (10 ml) se trató como en el Procedimiento General A, Parte C, para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color blanco (0,089 g, 91%). LCMS: (M+H)⁺ = 452,4.

Ejemplo 109

10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**



Parte A:

4-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina

15 A una solución de dihidrocloruro de (3R)-1,3-dimetilpiperazina (Ejemplo 63) (5,88 g, 31,4 mmol) en diclorometano (126 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (18,11 ml, 104 mmol) y 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (5,69 g, 31,4 mmol). La solución se calentó a 35°C y se agitó durante 3 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina en bruto (9,60 g, >100% de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. LCMS: (M+H)⁺: 258,9.

Parte B:

4-[(2R)-2,4-Dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina

25 A una solución de 4-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metilpirimidina (9,6 g, suponiendo 31,4 mmol) en 1,4-dioxano (126 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (8,5 ml, 175 mmol). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (200 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina en bruto (8,04 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color naranja oscuro. LCMS: (M+H)⁺: 254,9.

Parte C:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]((fenilmetil)oxi)formamida

35 A una solución de 4-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-6-hidrazino-2-metilpirimidina (8,04 g, suponiendo 31,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (125 ml) se le añadieron sal diisopropiletilamina del ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil((fenilmetil)oxi)amino)metil)propanoico, solvato de isopropanol (15,48 g, 31,3 mmol), N-metilmorfolina (17,21 ml, 156 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,11 g, 37,6 mmol) y EDC (7,20 g, 37,6 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (150 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (150 ml) y esta fase orgánica se lavó con agua (75 ml). La fase acuosa combinada total se extrajo con otra porción recién preparada de Et₂O (150 ml) y esta fase orgánica se lavó con agua (75 ml). La fase orgánica combinada se diluyó con DCM (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]((fenilmetil)oxi)formamida en bruto (15,60 g, 28,8 mmol, 92% de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro. LCMS: (M+H)⁺: 541,7.

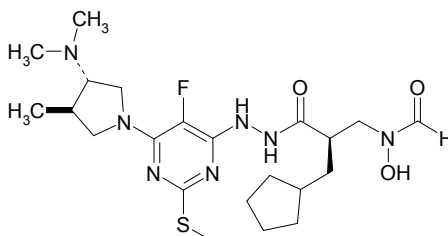
Parte D:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

5 A una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]((fenilmetil)oxi)formamida (15,60 g, 28,8 mmol) en metanol (115 ml) se le añadió Pd/C (agua al 50%, 3,1 g). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 2 h y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. Después, la solución se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con EtOAc (100 ml). El sólido resultante se trituró con EtOAc al 70% en hexanos y se recogió por filtración al vacío. El sobrenadante se concentró al vacío y se cristalizó en EtOAc-hexanos y el sólido se combinó con la primera extracción de material. El sólido combinado se secó durante una noche a alto vacío para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (8,15 g, 18,05 mmol, 62,7% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 451,8.

Ejemplo 110

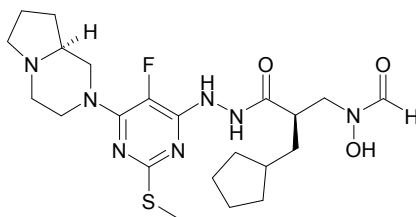
15 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



20 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S,4R)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil)hidroxiformamida en forma de una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (*trans*)-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 498,5.

Ejemplo 111

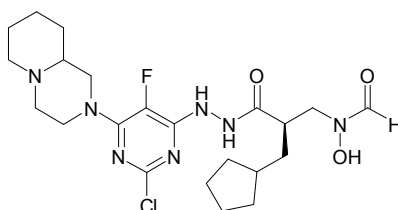
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(metiltio)-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



25 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(metiltio)-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (8aS)-octahidropirrol[1,2-a]pirazina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 496,2.

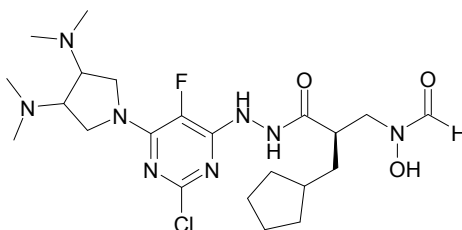
Ejemplo 112

30 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (mezcla diastereomérica)**



Se preparó N-[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida en forma de una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (+/-)-1,4-diazabicyclo[4.4.0]decano disponible en el mercado en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A y usando 1 equivalente de DIPEA.

5

Ejemplo 113**[(2R)-3-(2-{6-[Syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

10 Parte A:

6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de fenilmetilo

A una solución a 0°C de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de fenilmetilo (10,30 g, 50,68 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió m-CPBA (húmedo; aprox. 75%; 17,49 g). La solución se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con DCM y se lavó con 2 x 10% de NaHCO₃ ac. – NaOH ac. 1 N (1:1). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para dar 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de fenilmetilo (7,90 g, 71% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro.

15

Parte B:

syn-3,4-Bis(dimetilamino)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

A una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de fenilmetilo (1,0029 g, 4,574 mmol) en MeOH (4,6 ml) se le añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 4,6 ml, 9,2 mmol). La solución se calentó a 140°C con irradiación con microondas durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con THF (40 ml) y después se disolvió en THF (40 ml). A la solución se le añadieron DMAP (56 mg, 0,458 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 8,96 mmol) y MsCl (0,390 ml, 5,039 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 4,6 ml, 9,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días y después se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaOH ac. 1 N (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del residuo en MeOH (5 ml) se le añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 4,6 ml, 9,2 mmol) y la solución se calentó a 140°C durante 30 min con irradiación con microondas. La solución se concentró al vacío y se purificó directamente por RPLC Gilson para producir syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo racémico (911,4 mg, 68% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 292,2.

20

25

30

Parte C:

N,N,N,N'-Tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiazamina

A una solución de syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (911,4 mg, 3,128 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 270 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h, después se filtró y la solución resultante se concentró al vacío para proporcionar N,N,N,N'-tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiazamina racémica en bruto (516,0 mg, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color amarillo brillante. LCMS: (M+H)⁺: 158,1.

35

Parte D:

1-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-N,N,N,N'-tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiazamina

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (330 mg, 1,638 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,342 ml, 1,963 mmol) y N,N,N,N'-tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiazamina (257,4 mg, 1,637 mmol). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en MeOH (3 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 ml). La solución se agitó y se calentó a 70°C durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se purificó directamente por RPLC Gilson (de MeCN al 7% a MeCN al 30% en agua, gradiente de 8 min) para producir primero 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-

45

N,N,N,N-tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiamina racémica (118,3 mg) en forma de un sólido de color naranja seguido de 4-[syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-fluoro-2(1*H*)-pirimidinona hidrazona racémica (194,6 mg, 60% de rendimiento combinado en 2 etapas) en forma de un aceite de color naranja.

Parte E:

5 **[(2*R*)-3-(2-{6-[Syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida**

A una solución de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N,N,N*-tetrametil-syn-3,4-pirrolidinadiamina racémica (116,3 mg, 0,366 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico, sal *N,N*-diisopropiletilamina (121,2 mg, 0,283 mmol), *N*-metilmorfolina (0,160 ml, 1,455 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (46 mg, 0,337 mmol) y EDC (65 mg, 0,339 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para producir [(2*R*)-3-(2-{6-[syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (133,4 mg, 78% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 599,4.

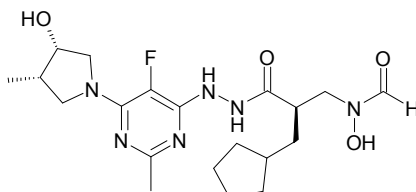
15 Parte F:

[(2*R*)-3-(2-{6-[Syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Una solución de [(2*R*)-3-(2-{6-[syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (133,4 mg, 0,223 mmol) en 4:1 de HOAc-H₂O (5 ml) se agitó a 30°C durante 18 h. La solución se concentró al vacío y se diluyó con DCM (100 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson y después se cristalizó en EtOAc – hexanos para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{6-[syn-3,4-bis(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 515,2.

25 **Ejemplo 114**

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(*cis*)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)



Parte A:

30 **(*trans*)-3-Hidroxi-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo**

A una suspensión agitada de CuI (10,2 g, 54 mmol) en éter (120 ml) a -10°C se le añadió gota a gota MeLi (73 ml, 109 mmol, 1,5 M en éter) asegurando que la temperatura permanecía por debajo de -5°C. La solución resultante se agitó a -10°C durante 20 min y se añadió una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de fenilmetilo (Ejemplo 113) (5 g, 23 mmol) en éter (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -2°C. La reacción se agitó a -10°C durante 1 hora, tiempo después del cual se interrumpió con agua y se repartió con DCM. Un tratamiento convencional produjo (*trans*)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo, que se purificó y se sometió a cromatografía quiral, produciendo dos compuestos enantiopuros de estereoquímica absoluta indeterminada. (Rendimiento de E₁ = 1,55 g, rendimiento de E₂ = 1,58 g).

Parte B:

40 **(*cis*)-3-Metil-4-[[4-nitrofenil]carbonil]oxi]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo**

A una solución de (*trans*)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo enantiopuro (E1) (1 g, 4,25 mmol) en THF (21 ml) se le añadieron ácido 4-nitrobenzoico (1,42 g, 8,5 mmol), trifenilfosfina (2,23 g, 8,5 mmol) y DIAD (1,7 ml, 8,5 mmol). La solución resultante se agitó durante una noche. La retirada del disolvente a presión reducida produjo el producto en bruto que se purificó por RP-HPLC, produciendo (*cis*)-3-metil-4-[[4-nitrofenil]carbonil]oxi]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (1,30 g, 79%). LCMS: (M+H)⁺: 385,0 (enantiómero individual desconocido).

Parte C:

(cis)-4-Metil-3-pirrolidinol

Se añadió gota a gota NaOH 1 M (ac.) (13 ml) a una solución de (cis)-3-metil-4-[(4-nitrofenil)carbonil]oxi]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (1,30 g, 3,4 mmol) en THF (13 ml) a 0°C y la reacción se agitó durante una noche, dejando que se consumiera el baño de hielo. Se retiró aproximadamente la mitad del volumen de la reacción a presión reducida y se añadió cloroformo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para producir el alcohol en bruto. Este material se disolvió inmediatamente en MeOH desgasificado y se añadió Pd/C (100 mg). La reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 3,5 horas, el catalizador se retiró por filtración y los disolventes se retiraron por evaporación a presión reducida para producir (cis)-4-metil-3-pirrolidinol (390 mg, rendimiento cuantitativo). LCMS: (M+H)⁺: 102,2 (enantiómero individual desconocido).

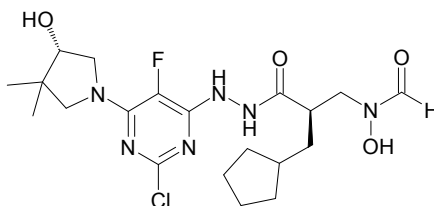
Parte D:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3S,4S)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(cis)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un diastereoisómero individual (la estereoquímica alrededor del anillo de pirrolidina se asigna arbitrariamente) de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (cis)-4-metil-3-pirrolidinol en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 115

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(4S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Hidrocloreto de (3S)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol

A una solución de (3S)-4,4-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinol (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4205-4213) (0,7738 g, 3,769 mmol) en MeOH (38 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (3,8 ml, 3,8 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 230 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 18 h y después se filtró a través de una jeringa de punta de filtro de 0,2 µm. La solución resultante se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (2 x 50 ml) para producir hidrocloreto de (3S)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,5267 g, 93% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja claro. LCMS: (M+H)⁺: 116,1.

Parte B:

(3S)-1-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (0,3362 g, 1,669 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron hidrocloreto de (3S)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,2530 g, 1,691 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,640 ml, 3,674 mmol). La solución se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMSO (4 ml) se le añadió hidrazina hidratado (0,6 ml) y la solución se agitó durante una noche. Después, la solución se purificó directamente por RPLC Gilson para dar primero (3S)-1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,1464 g, 32% de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja, LCMS: (M+H)⁺: 276,0, seguido de 4-cloro-5-fluoro-6-[(4S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2(1H)-pirimidinona hidrazona (0,2149 g, 47% de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro.

Parte C:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(4S)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

A una solución de (3S)-1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,131 g, 0,475 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (0,1181 g, 0,395 mmol), N-metilmorfolina (0,220 ml, 2,001 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (64 mg, 0,470 mmol) y EDC (91 mg, 0,475 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC

Gilson para producir [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,1294 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 557,3.

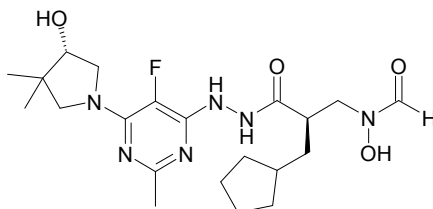
Parte D:

5 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,1294 g, 0,232 mmol) en 4:1 de HOAc-agua (5 ml) se calentó a 30°C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (69,1 mg, 63% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 473,2.

Ejemplo 116

15 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

(3*S*)-1-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol

20 A una solución de hidrocloreto de (3*S*)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (Ejemplo 115) (0,1370 g, 0,916 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,1646 g, 0,909 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,350 ml, 2,009 mmol). La solución se calentó a 120°C con irradiación con microondas durante 30 min y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMSO (3 ml) se le añadió hidrazina hidratada (0,5 ml) y la solución se calentó a 50°C y se agitó durante 24 h. Después, la solución se purificó directamente por RPLC Gilson para proporcionar (3*S*)-1-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,1560 g, 67% de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 256,2.

Parte B:

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

30 A una solución de (3*S*)-1-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol (0,125 g, 0,490 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (0,1246 g, 0,408 mmol), N-metilmorfolina (0,225 ml, 2,046 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (67 mg, 0,492 mmol) y EDC (94 mg, 0,490 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1606 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite de color púrpura. LCMS: (M+H)⁺: 543,3.

Parte C:

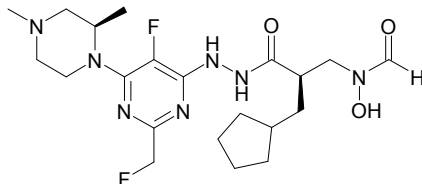
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

40 A una solución de [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1606 g, 0,296 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 48 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h y después se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en EtOAc-hexanos para producir [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(4*S*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,1205 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido de color rosa claro. LCMS: (M+H)⁺: 453,3.

45

Ejemplo 117

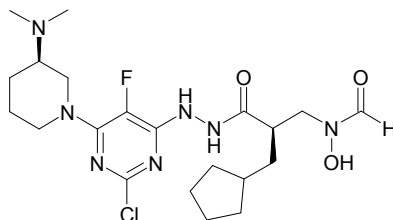
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(fluorometil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(fluorometil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (3R)-1,3-dimetilpiperazina, dihidrocloruro (Ejemplo 63) en lugar de pirrolidina y 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 470,2.

Ejemplo 118

- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

(3R)-N,N-Dimetil-3-piperidinamina

- 15 a) Se disolvieron 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo disponible en el mercado, sal hidrocloreto (5,0 g, 21,1 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (11,2 g, 52,8 mmol) y formaldehído (al 37% en H₂O, 0,5 ml, 63,4 mmol) y la mezcla se agitó en CH₂Cl₂ a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de CH₂Cl₂ (200 ml) y se lavó con NaOH 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para proporcionar (3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,0 g).
- 20 b) Se disolvió (3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,0 g en bruto, suponiendo 21,12 mmol) y se agitó en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (21 ml, 4 equiv.) Se formó un precipitado de color blanco. La reacción pareció interrumpirse al completarse en 70%, por lo que a la mezcla de reacción se le añadieron 21 ml más de HCl 4 M en dioxano. Después de 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó, proporcionando (3R)-N,N-dimetil-3-piperidinamina, dihidrocloruro en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 89% en dos etapas).

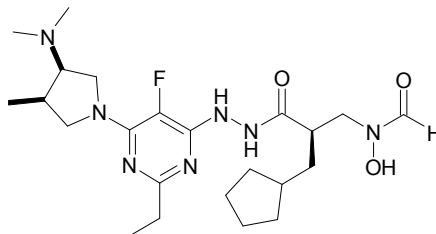
Parte B:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

- 30 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (3R)-N,N-dimetil-3-piperidinamina, dihidrocloruro en lugar de N-metilpiperazina y usando 2 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,3.

Ejemplo 120

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(*cis*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)



5 Parte A:

(*trans*)-4-Metil-3-pirrolidinol

Se suspendieron (*trans*)-3-hidroxi-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (E1, Ejemplo 114, Parte A) (100 mg, 0,43 mmol) y Pd al 10%/C (20 mg) en metanol (7 ml) y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno durante 19 h. La filtración del catalizador y la evaporación del disolvente proporcionaron (*trans*)-4-metil-3-pirrolidinol (enantiómero individual desconocido).

Parte B:

(*trans*)-3-[[4-(Clorofenil)sulfonil]oxi]-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de (*trans*)-4-metil-3-pirrolidinol (enantiómero individual desconocido) (707 mg, 7 mmol) en una mezcla de MeOH (10 ml), DCM (10 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,84 g, 8,42 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. Se añadió agua seguido de cloroformo y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para producir el alcohol protegido con Boc en bruto (1,37 g). Éste se disolvió inmediatamente en piridina (10 ml) y se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,1 g, 11 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se enfrió a 0°C y se añadió HCl 1 M. Después de agitar durante 10 min a temperatura reducida, se añadió cloroformo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto produjo (*trans*)-3-[[4-(clorofenil)sulfonil]oxi]-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo. LCMS: (M+Na)⁺: 378,1 (enantiómero individual desconocido).

Parte C:

(*cis*)-3-Amino-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución agitada de (*trans*)-3-[[4-(clorofenil)sulfonil]oxi]-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,3 g, 6,5 mmol) en DMF (23 ml) se le añadió NaN₃ (4,2 g, 65 mmol). La solución resultante se agitó a 60°C hasta que el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. Después de la refrigeración a t.a., la reacción se filtró para retirar un precipitado insoluble y el disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo 1,26 g del intermedio en bruto. Esta azida en bruto se disolvió inmediatamente en MeOH desgasificado (20 ml) y se añadió Pd al 10%/C (126 mg). La suspensión resultante se agitó en un globo de hidrógeno durante una noche, tiempo después del cual el catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Esto produjo (*cis*)-3-amino-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,02 g, 70%). LCMS: (M^tBut)⁺: 145,1 (enantiómero individual desconocido).

Parte D:

(*cis*)-*N,N*,4-Trimetil-3-pirrolidinamina·HCl

Se disolvió (*cis*)-3-amino-4-metil-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (25 ml) y se añadió formaldehído (4,1 ml, 50 mmol, al 37% en agua). La mezcla resultante se agitó durante 40 min y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (14,8 g, 50,0 mmol). La reacción se agitó durante 72 horas y después se interrumpió mediante la adición de NaOH 1 M (ac.). Se añadió éter y las fases se separaron. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar la amina intermedia dimetilada (1,65 g). Ésta se disolvió en HCl (10 ml, 40 mmol, 4 M en dioxano) y se agitó durante una noche. La evaporación del disolvente y el exceso de ácido produjo (*cis*)-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina·HCl (1,42 g) (enantiómero individual desconocido).

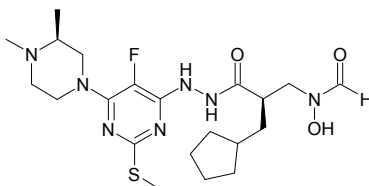
45

Parte E:

5 Se preparó [(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3*R*,4*R*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un diastereoisómero individual desconocido de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (*cis*)-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina·HCl en lugar de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 480,3.

Ejemplo 121

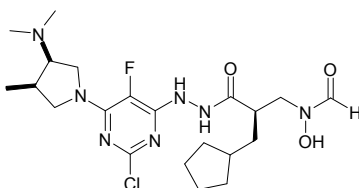
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3*S*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida



10 Se preparó ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3*S*)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (2*S*)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 40) en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 484,4.

Ejemplo 122

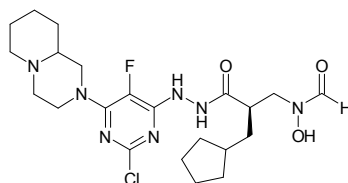
15 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[(*cis*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)**



20 Se preparó [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[(*cis*)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un diastereoisómero individual desconocido de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (*cis*)-*N,N*,4-trimetil-3-pirrolidinamina enantiopura (Ejemplo 120) en lugar de *N*-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1/483,3.

Ejemplo 123

***N*-[(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)**



25 Parte A:

[(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 1)

30 Se preparó [(2*R*)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (mezcla diastereomérica) de acuerdo con la Parte A y la Parte B del Procedimiento General G, utilizando (+/-)-1,4-diazabicyclo[4.4.0]decano disponible en el mercado en lugar de (1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. Se separó [(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 1) por cromatografía quiral (Chiralpak AD-H 21,2 x 250 mm). LCMS: (M+H)⁺: 588,3.

35

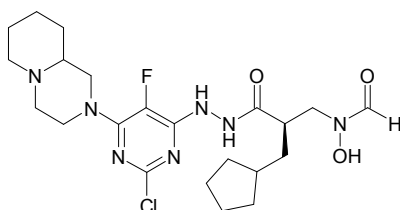
Parte B:

N-[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)

5 Se preparó N-[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido) de acuerdo con la Parte C del Procedimiento General G, utilizando [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 1) en lugar de [(2R)-3-(2-[2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 498,3.

10 **Ejemplo 124**

N-[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)



Parte A:

15 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 2)**

20 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (mezcla diastereomérica) de acuerdo con la Parte A y la Parte B Procedimiento General G, utilizando (+/-)-1,4-diazabicyclo[4.4.0]decano disponible en el mercado en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. Se separó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 2) por cromatografía quiral (Chiralpak AD-H 21,2 x 250 mm). LCMS: (M+H)⁺: 588,3.

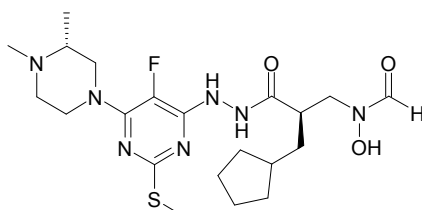
Parte B:

25 **N-[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)**

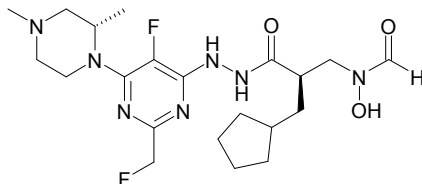
30 Se preparó N-[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido) de acuerdo con la Parte C del Procedimiento General G, utilizando [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (Diastereómero 2) en lugar de [(2R)-3-(2-[2-cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 498,3.

Ejemplo 125

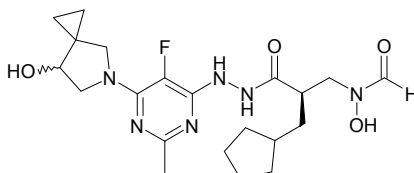
35 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**



Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (2R)-1,2-dimetilpiperazina (Ejemplo 39) en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,5.

Ejemplo 126**((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(fluorometil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**

- 5 Se preparó ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(fluorometil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (3S)-1,3-dimetilpiperazina, dihidrocloruro (Ejemplo 40) en lugar de pirrolidina y 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 470,2.

Ejemplo 128**10 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida**

Parte A:

1-Acetilciclopropanocarboxilato de etilo

- 15 A una solución agitada de 3-oxobutanoato de etilo (10 ml, 78,45 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,5 ml, 78,45 mmol) en 150 ml de DMF se le añadió carbonato potásico (22,7 g, 164,74 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución se diluyó con 300 ml de agua. El producto se extrajo en éter dietílico (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 1000 ml) y se secaron (MgSO₄).
 20 La filtración y la destilación atmosférica del éter proporcionaron el producto en bruto, que se destiló a presión reducida (10 mBar) para proporcionar 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo (6,4273 g, 52%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte B:

5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona

- 25 Se disolvió 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo (6,4273 g, 41,153 mmol) en 46 ml de EtOH. A la solución se le añadió lentamente bromo (2,32 ml, 45,2683 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en 46 ml de EtOH y la mezcla se enfrió a 0°C con un baño de agua enfriada con hielo. A esta solución se le añadió lentamente bencil amina (11,2 ml 102,8825 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml) y HCl ac. 1 N (100 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un sistema de elución de hexano/EtOAc (60:40) proporcionó 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona (2,4283 g 27%) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte C:

35 5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol

- 40 Se disolvió 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona (997,4 mg, 4,63 mmol) en 46 ml de THF y se añadió en porciones LiAlH₄ (997 mg) con agitación. La mezcla se calentó a 65°C durante 5 horas y después se enfrió a 0°C. La reacción se interrumpió con Na₂SO₄·H₂O y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se filtraron a través de Celite y la capa de Celite se lavó con EtOAc. La torta de filtro de Celite se suspendió en EtOAc (200 ml) y se llevó al punto de ebullición durante 5 min. La suspensión se filtró y después los filtrados orgánicos combinados se concentraron al vacío para proporcionar 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (983 mg, >100%). LCMS: (M+H)⁺: 204,1

Parte D:

Hidrocloreto de 5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol

5 Se disolvió 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (suponiendo 941,9 mg, 4,63 mmol) en una solución de 4,6 ml de HCl ac. 1 N en 40 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (280 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante una noche. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM. El filtrado resultante se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (3 x 40 ml) para proporcionar el hidrocloreto de 5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol puro (685 mg, 99%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte E:

10 5-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol

15 Se disolvió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (110 mg, 0,636 mmol) en 3 ml de MeOH y después se añadió 5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol hidrocloreto (685 mg, 0,668 mmol), seguido de DIPEA (243 µl, 1,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se sometió a microondas a 120°C durante 30 min, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (4 ml) y MeOH (1 ml). Después, se añadió hidrazina monohidrato (600 µl) y el contenido se calentó a 60°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 5-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (82 mg, 51%). LCMS: (M+H)⁺: 254.

Parte F:

20 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

25 Se disolvieron 5-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (82 mg, 0,324 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (115 mg, 0,27 mmol) y HOAt (44 mg, 0,324 mmol) en 2 ml de DMF. Se añadió NMM (0,089 ml, 0,81 mmol), seguido de EDC (62 mg, 0,324 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7S)-7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (91 mg, 63%). LCMS: (M+H)⁺: 535,3.

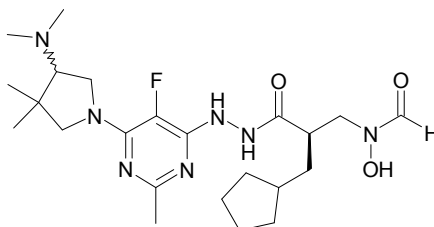
Parte G:

30 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

35 Se disolvió ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7S)-7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (91 mg, 0,202 mmol) en una mezcla de AcOH/H₂O (10 ml, 4:1) y la mezcla se agitó a TA hasta que el análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado (durante una noche). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por RP-HPLC para proporcionar ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida (25 mg, 27%). LCMS: (M+H)⁺: 451,2.

Ejemplo 129

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



40 Parte A:

Hidrocloreto de (3R)-4,4-dimetil-3-pirrolidinol

A una solución de (3R)-4,4-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinol (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4205-4213) (1,8634 g, 9,076 mmol) en MeOH (45 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (9,1 ml, 9,1 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 375 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 2 días y después se filtró. La solución se concentró al vacío y se

destiló azeotrópicamente con MeOH (4 x 20 ml) para dar hidrocloreto de (3*R*)-4,4-dimetil-3-pirrolidino (1,2654 g, 93% de rendimiento) en forma de un sólido de color ámbar. LCMS: (M+H)⁺: 116,1.

Parte B:

(4*R*)-4-Hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

5 A una mezcla de hidrocloreto de (3*R*)-4,4-dimetil-3-pirrolidino (0,9920 g, 6,630 mmol) en 1:1 de DCM - NaOH ac. 1 N (33 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (0,994 ml, 6,963 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante una noche y después se diluyó con DCM (100 ml). Las fases se repartieron y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para producir (4*R*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (1,4654 g, 89% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 250,1.

Parte C:

3,3-Dimetil-4-oxo-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

15 A una solución de (4*R*)-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (1,4088 g, 5,651 mmol) en MeCN (50 ml) se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (0,861 g, 7,350 mmol) y perrutenato de tetra-N-propilamonio (0,099 g, 0,282 mmol). La solución se agitó durante 90 min, se concentró al vacío y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) para dar 3,3-dimetil-4-oxo-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (1,1321 g, 79%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+Na)⁺: 270,4.

Parte D:

(4*Z*)-3,3-Dimetil-4-[(metiloxi)imino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

20 A una solución de 3,3-dimetil-4-oxo-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,9135 g, 3,694 mmol) en MeOH (37 ml) se le añadieron acetato sódico (0,606 g, 7,387 mmol) e hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (0,620 g, 7,397 mmol). La solución se agitó durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (100 ml), agua (5 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (4*Z*)-3,3-dimetil-4-[(metiloxi)imino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,9124 g, 89% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 277,0.

Parte E:

4-Amino-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

30 A una solución de (4*Z*)-3,3-dimetil-4-[(metiloxi)imino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,7126 g, 2,579 mmol) en THF (26 ml) se le añadió complejo de borano-THF (1,0 M en THF, 5,2 ml, 5,2 mmol). La solución se calentó a 50°C y se agitó durante 2 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NaOH ac. 6 N (2 ml). La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. A una solución del residuo en MeOH (20 ml) se le añadió NH₂OH ac. al 50% (5 ml) y la solución se calentó a 60°C y se agitó durante una noche. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (200 ml) y NaOH ac. 1 N (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 4-amino-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo racémico (0,5899 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 249,1.

Parte F:

4-(Dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

40 Una solución de 4-amino-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo racémico (0,5899 g, 2,376 mmol) en ácido fórmico (5 ml) y formalina (5 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N. Después, la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se observó la presencia de dos fases, y la porción soluble de MeOH se recogió y se concentró al vacío para dar 4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo racémico en bruto (0,6862 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 277,2.

Parte G:

N,N,4,4-Tetrametil-3-pirrolidinamina

50 A una solución de 4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo racémico (suponiendo 0,6565 g, 2,376 mmol) en MeOH se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 195 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h y después se filtró. La solución se concentró al vacío para producir N,N,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina

racémica (0,3479 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite casi incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 143,1.

Parte H:

1-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-N,N,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina

5 A una solución de N,N,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina (0,0918 g, 0,645 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,1088 g, 0,601 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,130 ml, 0,746 mmol). La solución se calentó a 120°C con irradiación con microondas y se agitó durante 30 min. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. A una solución del residuo en 4:1 de DMSO-MeOH (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 ml). La solución se calentó a 65°C y se agitó durante una noche. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson para producir 1-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-N,N,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,0617 g, 36%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 283,2.

Parte I:

15 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

A una solución de 1-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-N,N,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,0617 g, 0,219 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (0,0637 g, 0,209 mmol), N-metilmorfolina (0,120 ml, 1,091 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (34 mg, 0,250 mmol) y EDC (48 mg, 0,250 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,0775 g, 65% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 570,3.

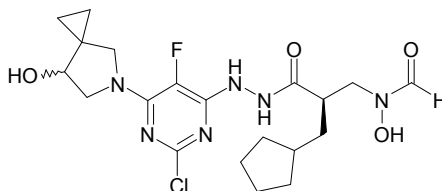
Parte J:

25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

A una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,0775 g, 0,136 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 23 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h y después se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en EtOAc-hexanos para producir [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,0566 g, 87% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: (M+H)⁺: 480,1.

Ejemplo 130

35 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



Parte A:

5-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol

40 A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (611 mg, 3,036 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DIPEA (1,163 ml, 6,679 mmol), seguido de hidrocloreto de 5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (Ejemplo 128) (477 mg, 3,188 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (4 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (3,055 ml) y el contenido se agitó a TA durante una noche. El exceso de hidrazina se retiró al vacío y la solución restante se purificó por RP-HPLC para proporcionar el 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol supuesto (primer eluyente, 167 mg), así como la 6-cloro-5-fluoro-2-hidrazino-4-(4-metil-1-piperazinil)pirimidina supuesta (segundo eluyente, 312 mg). LCMS: (M+H)⁺: 274,0.

Parte B:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

5 Se disolvieron 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-ol (167 mg, 0,610 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (217 mg, 0,508 mmol) y HOAt (83 mg, 0,610 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadió NMM (0,167 ml, 1,525 mmol), seguido de EDC (117 mg, 0,6101 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(7S)-7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (223 mg, 79%). LCMS: (M+H)⁺: 555,3.

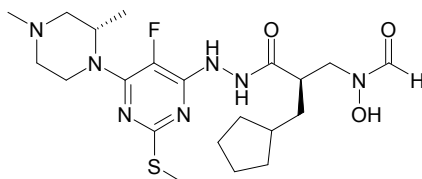
10 Parte C:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

15 Se disolvió [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(7S)-7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (223 mg, 0,401 mmol) en una mezcla de AcOH/H₂O (20 ml, 4:1) y la mezcla se agitó a TA hasta que el análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado (durante una noche). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío y se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(7-hidroxi-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (14 mg, 7%). LCMS: (M+H)⁺: 471,1.

Ejemplo 131

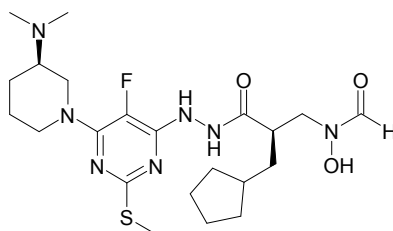
20 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**



25 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (3S)-1,3-dimetilpiperazina (Ejemplo 64) en lugar de hidrocloruro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 484,4.

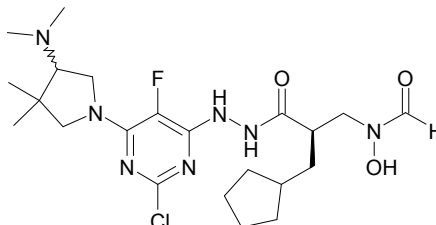
Ejemplo 132

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida



30 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-piperidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (3R)-N,N-dimetil-3-piperidinamina (Ejemplo 118) en lugar de hidrocloruro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 498,5.

Ejemplo 133

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)

5 Parte A:

1-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina

A una solución de *N,N*,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,1629 g, 1,145 mmol, preparada de acuerdo con Ejemplo 129) en DCM (4 ml) se le añadieron 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (0,2219 g, 1,102 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,230 ml, 1,320 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en 4:1 de DMSO-MeOH (5 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 ml) y la solución se agitó durante una noche. La solución se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson para dar primero la 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,0546 g, 16% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo/naranja, LCMS: (M+H)⁺: 303,1, seguido de la 4-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2(1*H*)-pirimidinona hidrazona racémica (0,0859 g, 26% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo/naranja.

Parte B:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida

A una solución de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,0546 g, 0,180 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico, sal *N,N*-diisopropiletilamina (71,1 mg, 0,166 mmol), *N*-metilmorfolina (0,100 ml, 0,910 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27 mg, 0,198 mmol) y EDC (38 mg, 0,198 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,0681 g, 70% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 584,4.

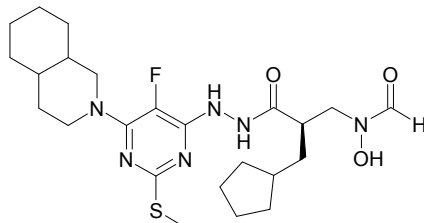
Parte C:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,0681 g, 0,117 mmol) en 4:1 de HOAc-agua (5 ml) se agitó durante 56 h y después se concentró al vacío. Una solución del residuo en DCM (100 ml) se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson y se cristalizó en EtOAc-hexanos para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,0300 g, 51% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 134

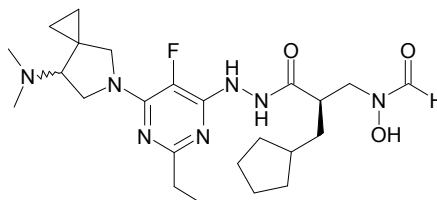
((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-(metiltio)-6-(octahidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



- 5 Se preparó ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-(metiltio)-6-(octahidro-2(1*H*)-isoquinolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando decahidroisoquinolina disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 510,5.

Ejemplo 135:

10 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



Parte A:

5-(2-Etil-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina

- 15 A una solución de dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémico (0,163 g, 0,765 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 136) en MeOH (3 ml) se le añadió 4,6-dicloro-2-etil-5-fluoropirimidina (0,1358 g, 0,696 mmol). La solución se calentó a 120°C con irradiación con microondas durante 30 min y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en 3:1 de DMSO-MeOH (4 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,5 ml). La solución se calentó a 50°C y se agitó durante 3 días. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con una porción recién preparada de DCM (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson para dar 5-(2-etil-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (0,0818 g, 40% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 295,2.

Parte B:

25 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

- 30 A una solución de 5-(2-etil-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (0,0818 g, 0,278 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (0,0778 g, 0,255 mmol), *N*-metilmorfolina (0,140 ml, 1,273 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (42 mg, 0,309 mmol) y EDC (59 mg, 0,308 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1058 g, 71% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 582,3.

Parte C:

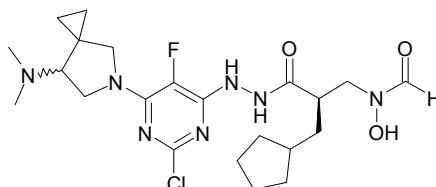
35 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

A una solución de [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1058 g, 0,182 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 32 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h y después se filtró. La solución

se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con EtOAc y se cristalizó en EtOAc – hexanos para producir [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,0795 g, 89% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 492,3.

5 Ejemplo 136

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



Parte A:

10 1-Acetilciclopropanocarboxilato de etilo

A una solución de 3-oxobutanoato de etilo (10,0 g, 76,84 mmol) en DMF (150 ml) se le añadieron carbonato potásico (22,30 g, 161,3 mmol) y 1,2-dibromoetano (6,62 ml, 76,82 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días y después se filtró. La solución se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una porción recién preparada de agua (100 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a destilación al vacío a aprox. 10 mbar y la fracción se llevó al punto de ebullición a 100°C se recogió para dar 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo (7,6482 g, 64%) en forma de un aceite incoloro.

Parte B:

5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona

A una solución de 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo (7,6482 g, 48,97 mmol) en EtOH (54 ml) se le añadió lentamente bromo (2,76 ml, 53,87 mmol) mediante una jeringa. La solución de color naranja se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. A una solución a 0°C del residuo en EtOH (54 ml) se le añadió lentamente bencilamina (13,4 ml, 122,7 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre DCM (200 ml) y HCl ac. 1 N (100 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para producir 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona (2,7842 g, 26%) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 216,1.

Parte C:

(7*Z*)-5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima)

A una solución de 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona (2,7802 g, 12,92 mmol) en MeOH (65 ml) se le añadieron acetato sódico (2,12 g, 25,8 mmol) e hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina (2,16 g, 25,9 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (7*Z*)-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima) en bruto (3,4094 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 245,1.

Parte D:

5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina.

A una solución de (7*Z*)-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima) (suponiendo 3,1553 g, 12,92 mmol) en THF (130 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,58 g, 41,63 mmol). La mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió Na₂SO₄ · 10 H₂O. La mezcla se agitó durante una noche y después se añadió NaOH ac. 1 N (6 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 min y después se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica en bruto (2,5355 g, 97% en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 203,1.

45

Parte E:

***N,N*-Dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina**

5 Una solución de 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (2,5355 g, 12,53 mmol) en ácido fórmico (20 ml) y formalina (20 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0°C y se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N. La suspensión resultante se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y la solución se concentró al vacío. Después, la porción soluble en MeOH se purificó por RPLC Gilson para dar *N,N*-dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (1,7643 g, 61%) en forma de un aceite de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 231,1.

Parte F:

10 **Dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina**

A una solución de *N,N*-dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (0,8015 g, 3,479 mmol) en MeOH (18 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (6,96 ml, 6,96 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 160 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante una noche y después se filtró. La solución se concentró al vacío para dar dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémico en bruto (0,8060 g, >100% de rendimiento en bruto). LCMS: (M+H)⁺: 141,1.

Parte G:

5-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina

20 A una mezcla de dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémico (0,4585 g, 2,151 mmol) en DCM (8 ml) se le añadieron 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (0,3234 g, 1,606 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,25 ml, 7,18 mmol). La solución se agitó durante 3 h y después se concentró al vacío. A una solución del residuo en 3:1 de DMSO-MeOH se le añadió hidrazina hidrato (1 ml) y la solución se agitó durante 3 días y después se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por RPLC Gilson para dar primero 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (0,0968 g, 20% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja, LCMS: (M+H)⁺: 301,1, seguido de 4-cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-2(1*H*)-pirimidinona hidrazona racémica (0,1990 g, 41%) en forma de una espuma de color naranja.

Parte H:

30 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida**

35 A una solución de 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina racémica (0,0968 g, 0,322 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico, sal *N,N*-diisopropiletilamina (122,1 mg, 0,285 mmol), *N*-metilmorfolina (0,160 ml, 1,455 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (47 mg, 0,345 mmol) y EDC (66 mg, 0,344 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para producir [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,0961 g, 58%, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color púrpura claro. LCMS: (M+H)⁺: 582,3.

Parte I:

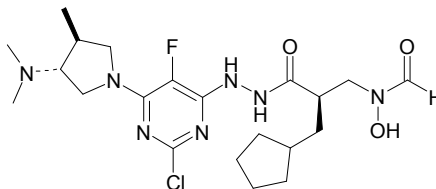
40 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

45 Una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (0,0961 g, 0,165 mmol) en 4:1 de HOAc – agua (5 ml) se agitó durante 3 días. La solución se concentró al vacío y se diluyó con DCM (100 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson y las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente primero con MeOH y después con EtOAc. El residuo se cristalizó en EtOAc – hexanos para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,0469 g, 57%, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 498,1.

50

Ejemplo 138

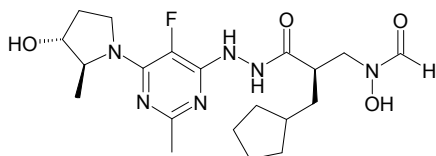
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(trans)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(trans)-3-(dimetilamino)-4-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (trans)-N,N,4-trimetil-3-pirrolidinamina (Ejemplo 89) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,6.

Ejemplo 139

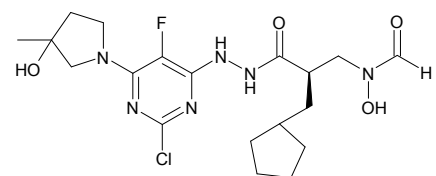
10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S,3R)-3-hidroxi-2-metil-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2S,3R)-2-metil-3-pirrolidinol (Tetrahedron, **1998**, 54, 12547-12560) en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 140

15 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



Parte A:

20 3-Metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinol

A una solución de 1-(fenilmetil)-3-pirrolidinona disponible en el mercado (1,0 g, 5,71 mmol) en THF (30 ml) y éter (30 ml) a 0°C se le añadió MeMgBr (solución 1,4 M en tolueno:THF (3:1)) (6,1 ml, 8,65 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas, después se interrumpió con agua y se extrajo. El disolvente orgánico se retiró al vacío y se extrajo de nuevo con éter, los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por RP-HPLC para proporcionar 3-metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinol racémico en forma de un aceite de color amarillo (0,501 g, 46%). LCMS: (M+H)⁺ = 192,3.

Parte B:

3-Metil-3-pirrolidinol

30 Una solución de 3-metil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinol (0,501 g, 2,62 mmol) y Pd(C) en MeOH (30 ml) se trató en condiciones de hidrogenación convencionales como en el Procedimiento General A, Parte C, durante 3 días para proporcionar 3-metil-3-pirrolidinol en forma de un aceite de color naranja (0,239 g, 90%). LCMS: (M+H)⁺ = 102,1.

Parte C:

1-(2,6-Dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol

5 A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (0,476 g, 2,36 mmol) y trietilamina (0,36 ml, 2,60 mmol) en THF se le añadió 3-metil-3-pirrolidinol (0,239 g, 2,36 mmol) en THF y MeOH (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para proporcionar 1-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol en forma de un sólido de color naranja (0,486 g, 77%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 266,1$.

Parte D:

10 **1-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol**

Se calentaron 1-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol (0,486 g, 1,83 mmol) e hidrazina monohidrato (0,53 ml, 10,96 mmol) en DMSO (5 ml) a 50°C hasta que se determinó que la reacción se había completado. La purificación por RP-HPLC proporcionó 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol en forma de un sólido de color pardo (0,104 g, 21%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 262,1$.

15 Parte E:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

20 Se combinaron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (0,122 g, 0,4 mmol), 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-3-metil-3-pirrolidinol racémico (0,104 g, 0,4 mmol), NMM (0,13 ml, 1,2 mmol), HOAt (0,054 g, 0,4 mmol), EDC (0,077 g, 0,4 mmol) y DMF (2 ml). Cuando la reacción se completó, la mezcla se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en forma de una mezcla de diastereómeros (0,035 g, 16%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 549,5$.

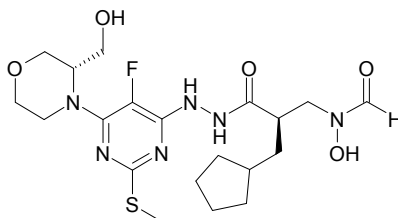
Parte F:

25 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

30 Una solución de [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,035 g, 0,064 mmol) y Pd(C) (0,005 g) en MeOH (10 ml) se trató en condiciones de hidrogenación convencionales como en el Procedimiento General A, Parte C. La purificación por RP-HPLC proporcionó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color blanco (mezcla de diastereómeros) (0,010 g, 34%). LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 459,4$.

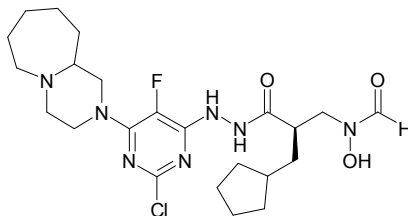
Ejemplo 141

35 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-(hidroximetil)-4-morfolinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**

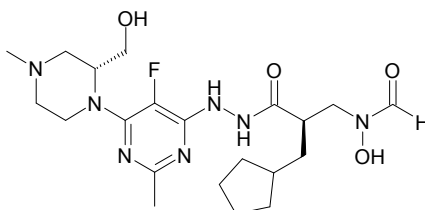


Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-(hidroximetil)-4-morfolinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando (3S)-3-morfolinilmetanol disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 487,5$.

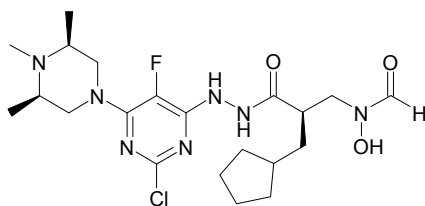
40

Ejemplo 142**N-[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(octahidropirazino[1,2-a]azepin-2(1H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

- 5 Se preparó N-[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(octahidropirazino[1,2-a]azepin-2(1H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando decahidropirazino[1,2-A]azepina disponible en el mercado en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A y usando 1 equivalente de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 602,4.

Ejemplo 144**[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-metil-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

- 15 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-metil-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando [(2R)-4-metil-2-piperazinil]metanol (Tetrahedron: Asymmetry, **1993**, 4, 2389 – 2398) en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 468,3.

Ejemplo 145**N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3R,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

- 20 Parte A:
(3R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo
 A una solución de *cis*-2,6-dimetilpiperazina (1,142 g, 10 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió gota a gota dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) (2,161 g, 9,9 mmol) en diclorometano (6 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante una noche antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo de nuevo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,04 g, 95%). LCMS: (M+H)⁺: 215,1.

Parte B:

[(3R,5S)-3,4,5-Trimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de (3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,04 g, 9,5 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (1,075 ml, solución al 37% en agua, 14,3 mmol) seguido de

triacetoxiborohidruro sódico (2,628 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Después, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,06 g, 95%). LCMS: (M+H)⁺: 229,2.

5 Parte C:

(2*R*,6*S*)-1,2,6-Trimetilpiperazina, sal TFA

Se disolvió (3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (253 mg, 1,1 mmol) y se agitó en diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después, el disolvente se evaporó y la sal TFA en bruto de (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimetilpiperazina se usó para la siguiente etapa. LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

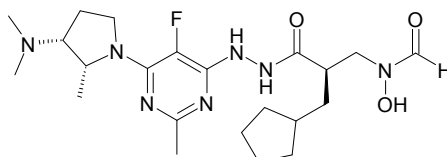
Parte D:

N-[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

Se preparó N-[(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimetilpiperazina, sal TFA en lugar de (1*S*,4*S*)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,3.

Ejemplo 146

20 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2*R*,3*R*)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

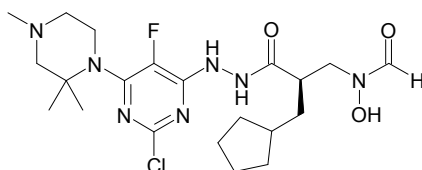


Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2*R*,3*R*)-3-(dimetilamino)-2-metil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2*R*,3*R*)-*N,N*,2-trimetil-3-pirrolidinamina (Tetrahedron, **1998**, 54, 12547-12560) en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,4.

25

Ejemplo 147

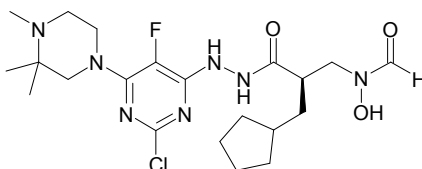
[(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2,2,4-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



30 Se preparó [(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2,2,4-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando 1,3,3-trimetil-piperazina (disponible en el mercado) en lugar de *N*-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,3.

Ejemplo 148

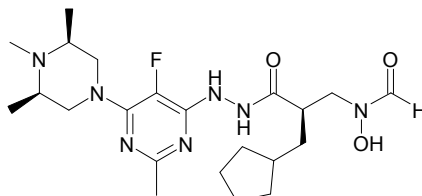
35 **[(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3,3,4-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó [(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3,3,4-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando 1,2,2-trimetil-piperazina (disponible en el mercado) en lugar de *N*-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,3.

Ejemplo 149

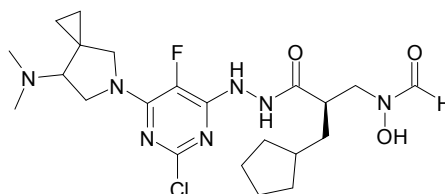
- 5 **N-[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida.**



- 10 Se preparó N-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2*R*,6*S*)-1,2,6-trimetilpiperazina, sal TFA (Ejemplo 145) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,4.

Ejemplo 150

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)



15

Parte A:

(7*Z*)-5-(Fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima)

- 20 Se disolvieron 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona (Ejemplo 128) (2,8619 g, 13,29 mmol), acetato sódico (2,23 g, 26,59 mmol) e hidrocloreuro de *O*-metilhidroxilamina (2,22 g, 26,59) en 65 ml de MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con 300 ml de DCM. La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (7*Z*)-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima) (3,0864 g, 95%). LCMS: (M+H)⁺: 245,1.

Parte B:

25 **7-Amino-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-4-ona**

Se preparó 7-amino-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-4-ona de acuerdo con Ejemplo 130, Parte C, utilizando (7*Z*)-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona 7-(*O*-metiloxima) en lugar de 5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-4,7-diona. LCMS: (M+H)⁺: 203,1.

Parte C:

30 ***N,N*-Dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina**

- 35 Se disolvió 7-amino-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-4-ona (2,535 g, 12,28 mmol) en una mezcla de AcOH (20 ml) y HCHO ac. (20 ml) y el contenido se calentó a 100°C durante 3 h y después se enfrió a 0°C. La solución se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N y después se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC para proporcionar *N,N*-dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (2,6062 g, 92,5%). La mezcla enantiomérica se separó por LC quiral. E1 (1,4 g) LCMS: (M+H)⁺: 231. E2 (1,5 g) LCMS: (M+H)⁺: 231.

Parte E:

***N,N*-Dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina**

Se disolvió *N,N*-dimetil-5-(fenilmetil)-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (E1) (1,4 g, 0,18 mmol) en una mezcla de 12 ml de HCl ac. 1 N en 30 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (280 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante una noche. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de una jeringa de punta de filtro de 0,2 µm. El filtrado resultante se concentró al vacío y el residuo se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 1 N. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina pura (718 mg, 84%). LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte F:

2-Cloro-5-fluoro-4,6-bis(feniltio)pirimidina

A una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (10,0635 g, 49,96 mmol) en DCM (250 ml) a -30°C se le añadió hidrosulfuro de fenilo (10,26 ml, 99,93 mmol). A la solución se le añadió gota a gota DIEA (21,8 ml, 124,9 mmol) mediante un embudo de adición, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y agua (200 ml). El precipitado sólido resultante de color amarillo pálido se recogió por filtración. El precipitado se lavó con agua (2 x 100 ml) y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-5-fluoro-4,6-bis(feniltio)pirimidina (17,4080 g, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 349,0.

Parte G:

2-Cloro-5-fluoro-4,6-bis(fenilsulfonil)pirimidina

Se disolvió 2-cloro-5-fluoro-4,6-bis(feniltio)pirimidina (3,0185 g, 8,652 mmol) en una mezcla de ACN (43 ml) y agua (86 ml). A esta solución se le añadió peryodato sódico (11,10 g, 51,916 mmol) seguido de cloruro de rutenio (III) (36 mg, 0,173 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar la 2-cloro-5-fluoro-4,6-bis(fenilsulfonil)pirimidina pura (2,51 g, 70%). LCMS: (M+H)⁺: 413,0.

Parte H:

5-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina

Se disolvieron *N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (464 mg, 3,31 mmol) y DIEA (580 µl, 3,31 mmol) en DCM (43 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-fluoro-4,6-bis(fenilsulfonil)pirimidina (1,2427 g, 3,01 mmol) en 30 ml DCM con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 30 min. y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml), se añadió hidrazina monohidrato (1,4 ml) y el contenido se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y la mezcla se lavó con NaHCO₃ (1 X 50 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (465,5 mg, 53%). LCMS: (M+H)⁺: 301,2.

Parte I:

[(2*R*)-3-(2-{5-Cloro-3-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-fluorofenil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

Se preparó [(2*R*)-3-(2-{5-cloro-3-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-fluorofenil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida de acuerdo con el Procedimiento General E, Parte C, utilizando 5-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina en lugar de (5-cloro-2-fluoro-3-hidrazinofenil)(1-metiletil)amina. LCMS: (M+H)⁺: 588,3.

Parte J:

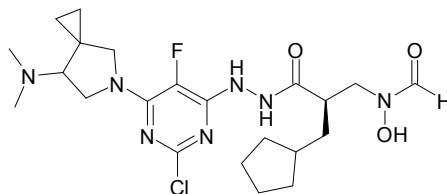
[(2*R*)-3-(2-{5-Cloro-3-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-fluorofenil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se disolvió [(2*R*)-3-(2-{5-cloro-3-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-fluorofenil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (300 mg, 0,51 mmol) en 5 ml de MeOH. Se añadió rodio al 5% sobre alúmina (240 mg) y el contenido se agitó en un globo de hidrógeno durante una noche. Después, el contenido se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{5-cloro-3-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-2-

fluorofenil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido) (142 mg, 56%). LCMS: (M+H)⁺: 498,3.

Ejemplo 151

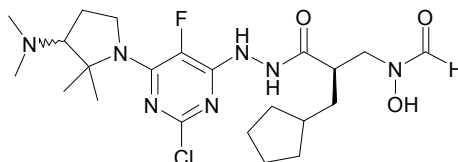
5 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido)**



Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[7-(dimetilamino)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (diastereómero individual desconocido) de acuerdo con Ejemplo 150, utilizando el enantiómero E2 en lugar del enantiómero E1 en la Parte E. LCMS: (M+H)⁺: 498,3.

10 Ejemplo 152

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



Parte A:

15 **2-Metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]alaninato de metilo**

Una solución de N-(2-cianoetil)-2-metilalanina (*J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2599) (22,58 g) en HCl metanólico 1,25 M (460 ml) se calentó a 75°C y se agitó durante una noche. Después, la solución se concentró al vacío y se diluyó con CHCl₃ (200 ml). La mezcla se filtró y la solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]alaninato de metilo (11,71 g, 40% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 204,1.

Parte B:

2-Metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-N-(fenilcarbonil)alaninato de metilo

A una mezcla de 2-metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]alaninato de metilo (11,71 g, 57,62 mmol) en 1:1 de DCM – agua (300 ml) se le añadió NaHCO₃ (9,68 g, 115,2 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (7,02 ml, 60,48 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante una noche y después las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 35% en hexanos) para dar 2-metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-N-(fenilcarbonil)alaninato de metilo (3,6787 g, 21% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 308,1.

Parte C:

30 **5,5-Dimetil-4-oxo-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo**

A una solución de 2-metil-N-[3-(metiloxi)-3-oxopropil]-N-(fenilcarbonil)alaninato de metilo (3,5589 g, 11,58 mmol) en tolueno (115 ml) se le añadieron MeOH (0,94 ml, 23,21 mmol) y NaOMe (1,25 g, 23,14 mmol). La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 2 h. Se añadió una porción adicional de MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h más a 60°C. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM (200 ml) y HCl ac. 1 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5,5-dimetil-4-oxo-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo en bruto (2,746 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 276,1.

Parte D:

2,2-Dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona

Una solución de 5,5-dimetil-4-oxo-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo (2,5781 g, 9,364 mmol) en 10:1 de HOAc – agua (50 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 42 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir 2,2-dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 218,1.

Parte E:

(3E)-2,2-Dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima

A una solución de 2,2-dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona (2,0602 g, 9,482 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron acetato sódico (0,956 g, 11,38 mmol) e hidrocloreto de metoxiamina (0,950 g, 11,37 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir (3E)-2,2-dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima (1,9567 g, 84% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro que solidificó a alto vacío. LCMS: (M+H)⁺: 247,2.

Parte F:

2,2-Dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina

A una solución de (3E)-2,2-dimetil-1-(fenilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima (1,9492 g, 7,914 mmol) en THF (80 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,900 g, 23,72 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió Na₂SO₄ · 10 H₂O (2 g). La mezcla se agitó durante 30 min y después se añadió NaOH ac. 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica en bruto (1,8247 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 205,2.

Parte G:

N,N,2,2-Tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina

Una solución de 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica (suponiendo 1,6169 g, 7,914 mmol) en ácido fórmico (15 ml) y formalina (15 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 3 h. Después, la solución se enfrió a 0°C y se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson para dar N,N,2,2-tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica (0,5637 g, 31% de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 233,3.

Parte H:

N,N,2,2-Tetrametil-3-pirrolidinamina

A una solución de N,N,2,2-tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica (0,5637 g, 2,426 mmol) en MeOH (24 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (4,9 ml) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 113 mg). La mezcla se hidrogenó durante una noche y después se filtró a través de una membrana de 0,2 µM. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaOH ac. 1 N (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir N,N,2,2-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica en bruto (0,2930 g, 85% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 143,1.

Parte I:

2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

A una solución de N,N,2,2-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (0,1466 g, 1,031 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,220 ml, 1,263 mmol) y 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,513 g, 1,031 mmol) y la solución se agitó durante una noche. La solución se repartió entre Et₂O (100 ml) y agua (20 ml) y la fase orgánica se lavó con una porción recién preparada de agua (20 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar 2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) racémico (0,4647 g, 75% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 603,3.

Parte J:

Pentahidrocloruro de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-N,N,2,2-tetrametil-3-pirrolidinamina

5 A una solución de 2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) racémico (0,4618 g, 0,766 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). La solución se agitó durante 3 días y después se concentró al vacío para producir pentahidrocloruro de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-N,N,2,2-tetrametil-3-pirrolidinamina racémico (0,3673 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja que cristalizó al vacío. LCMS: (M+H)⁺: 303,1.

Parte K:

10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

15 A una solución de pentahidrocloruro de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-N,N,2,2-tetrametil-3-pirrolidinamina racémico (0,3649 g, 0,752 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (0,2140 g, 0,701 mmol), N-metilmorfolina (0,770 ml, 7,00 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (114 mg, 0,838 mmol) y EDC (161 mg, 0,840 mmol). La solución se agitó durante una noche y se purificó directamente por RPLC Gilson para proporcionar [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1755 g, 42% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color pardo. LCMS: (M+H)⁺: 590,4.

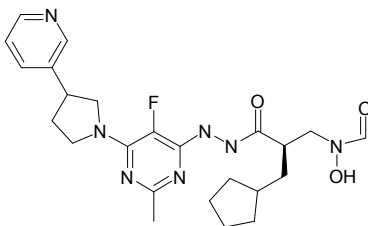
Parte L:

20 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

25 A una solución de [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (0,1737 g, 0,294 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Rh al 5%/C (175 mg). La mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante una noche y después se filtró a través de una membrana de 0,2 μm y se concentró al vacío. A una solución del residuo en MeOH (4 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 5 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 50 min. Después, la mezcla se filtró a través de una membrana de 0,2 μm y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC Gilson para dar [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,0670 g, 46% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en EtOAc – hexanos. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

30 **Ejemplo 153**

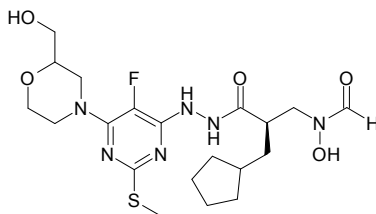
[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



35 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando 3-(3-pirrolidinil)piridina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte A. (Mezcla de diastereómeros) LCMS: (M+H)⁺ 486,3.

Ejemplo 154

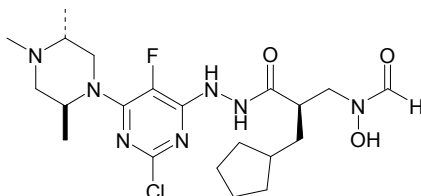
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[2-(hidroximetil)-4-morfolinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[2-(hidroximetil)-4-morfolinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando 2-morfolinilmetanol disponible en el mercado en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. (Mezcla de diastereómeros) LCMS: (M+H)⁺ 487,5.

Ejemplo 155

- 10 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (D1, diastereómero individual desconocido)**



Parte A:

(trans)-2,5-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica)

- 15 A una solución de (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazina (disponible en el mercado) (3,495 g, 30 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (3,76 ml, 27 mmol) seguido gota a gota de cloroformiato de bencilo (4,0 ml, 27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en una solución acuosa 1 N de HCl y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se extrajo dos veces con una solución 1 N de HCl y las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH 6 N a un valor de pH de ~11. La solución acuosa básica resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir trans-2,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (1,35 g, 18%). LCMS: (M+H)⁺: 249,1.

Parte B:

trans-2,4,5-Trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (enantiómero 1)

- 25 A una solución de trans-2,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (1,35 g, 5,43 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,817 ml, solución al 37% en agua, 10,87 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (1,726 g, 8,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (1,42 g, 100%). Se separaron trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (enantiómero 1) (480 mg) y trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (enantiómero 2) (400 mg) por cromatografía quiral. LCMS: (M+H)⁺: 263,3.

Parte C:

trans-1,2,5-Trimetilpiperazina, sal hidrocloreuro (enantiómero 1)

- 35 Se disolvió trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (enantiómero 1) (480 mg, 1,83 mmol) en 30 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (96 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Al filtrado resultante se le añadió HCl 1 N (3,8 ml), que se concentró al vacío para proporcionar la trans-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreuro (enantiómero 1) (370 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

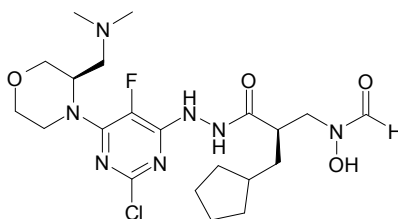
Parte D:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (D1, diastereómero individual desconocido)

5 Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-(trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando trans-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreto (enantiómero 1) en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 156

10 **{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(6-{(3R)-3-[(dimetilamino)metil]-4-morfolinil}-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida**



Parte A:

(3S)-N,N-Dimetil-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida

15 A una solución de ácido (3S)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico (1,5 g, 6,4 mmol) (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1985**, 2577– 2580) en THF (50 ml) se le añadieron dimetilamina (3,8 ml, 7,6 mmol, 2 M en THF), EDC (1,46 g, 7,7 mmol), HOAt (1,06 g, 7,7 mmol) y NMM (3,5 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y el THF se evaporó, reemplazándolo por EtOAc. Se añadió HCl 1 M y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. La concentración al vacío produjo (3S)-N,N-dimetil-5-oxo-4-(fenilmetil)-3 morfolinacarboxamida, que se purificó por RP-HPLC. LCMS: (M+H)⁺: 263,1.

Parte B:

Dimetil{[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amina

25 Se disolvió (3S)-N,N-dimetil-5-oxo-4-(fenilmetil)-3 morfolinacarboxamida (390 mg, 1,5 mmol) en THF (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió LiAlH₄ (225 mg, 5,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de la refrigeración a 0°C, se añadió agua (1,4 ml) seguido de NaOH (ac.) al 15% (p/p) (1,4 ml) y finalmente otra porción de agua (4,2 ml). La agitación durante 30 min seguido de filtración y concentración al vacío produjo una mezcla en bruto que se purificó por RP-HPLC para proporcionar dimetil{[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amina (510 mg, 41%). LCMS: (M+H)⁺: 235,2.

Parte C:

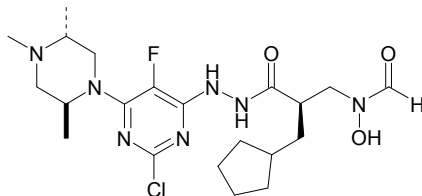
30 **Dimetil[(3R)-3-morfolinilmetil]amina·HCl**

A una solución de dimetil{[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amina (510 mg) en MeOH desgasificado y 4 gotas de HCl concentrado se le añadió (Pd/C) al 10% (100 mg). La mezcla resultante se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) en un agitador Parr durante 3 horas antes de filtrarse y concentrarse al vacío. Esto produjo dimetil[(3R)-3-morfolinilmetil]amina en forma de la sal hidrocloreto. LCMS: (M+H)⁺: 145,2.

35 Parte D:

{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(6-{(3R)-3-[(dimetilamino)metil]-4-morfolinil}-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida

40 Se preparó {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(6-{(3R)-3-[(dimetilamino)metil]-4-morfolinil}-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de dimetil[(3R)-3-morfolinilmetil]amina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 502,2.

Ejemplo 158**N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(*trans*-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (D2, diastereómero individual desconocido)**

5 Parte A:

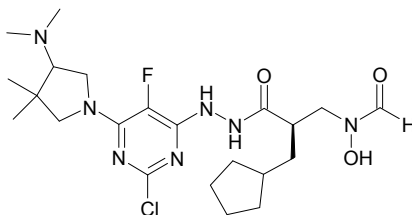
***trans*-1,2,5-Trimetilpiperazina, sal hidrocloreto (enantiómero 2)**

Se disolvió *trans*-2,4,5-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (enantiómero 2) (Ejemplo 155, Parte B) (400 mg, 1,52 mmol) en 30 ml de MeOH, la mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (80 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Al filtrado resultante se le añadió HCl 1 N (3,2 ml), que se concentró al vacío para proporcionar la *trans*-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreto (enantiómero 2) (370 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

Parte B:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-(*trans*-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida (D2, diastereómero individual desconocido)

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-(*trans*-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando *trans*-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreto (enantiómero 2) en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 159**[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D1, diastereómero individual desconocido)**

Parte A:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]fenilmetiloxi]formamida

A una solución de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*,4,4-tetrametil-3-pirrolidinamina racémica (7,37 g, 24,34 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 133) en DMF (77 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil(fenilmetil)oxi)amino)metil)propanoico (7,08 g, 23,18 mmol), *N*-metilmorfolina (12,75 ml, 116,0 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,79 g, 27,85 mmol) y EDC (5,33 g, 27,80 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (100 ml) y esta fase orgánica se lavó con una porción recién preparada de agua (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]fenilmetiloxi]formamida en bruto (12,52 g, 92% de rendimiento, mezcla de diastereómeros). LCMS: (M+H)⁺: 590,2.

La mezcla diastereomérica se purificó y se separó por cromatografía preparativa quiral de fluidos supercríticos (Chiralcel OJ-H 21,2 x 250 mm, MeOH al 15% (isopropilamina al 0,5%) CO₂ al 85%, 70 ml/min, 35°C, detección a 280 nM, inyección por ciclo de 16 mg) para dar los dos enantiómeros en forma pura.

Parte B:

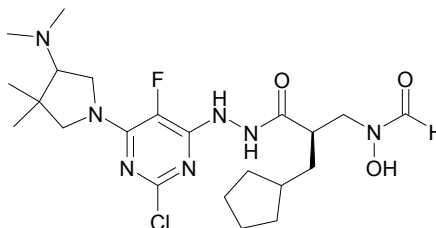
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (D1, diastereómero individual desconocido)

5 A una solución del primer enantiómero en eluir de [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (3,90 g, 6,61 mmol) en MeOH (66 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 390 mg). La mezcla se hidrogenó durante 30 min a presión de globo y después se filtró a través de una membrana de 0,2 μM. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por RPLC Gilson. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con MeOH. El residuo se cristalizó en EtOAc – hexanos para dar [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[4-

10 (dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (1,6820 g, 51% de rendimiento, enantiómero individual, configuración relativa desconocida) en forma de un sólido de color rosa claro. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 160

15 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D2, diastereómero individual desconocido)**



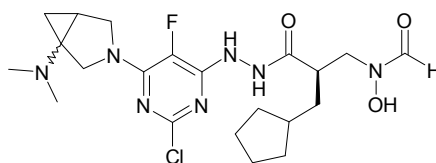
A una solución del segundo enantiómero en eluir de [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (3,1 g, 5,25 mmol, como para el Ejemplo 159) en MeOH (50 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 310 mg). La mezcla se hidrogenó durante 30 min a presión de globo y después se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por RPLC Gilson. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con MeOH seguido de EtOAc. El residuo se cristalizó en EtOAc – hexanos para dar [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[4-

20 (dimetilamino)-3,3-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (1,0294 g, 39% de rendimiento, enantiómero individual, configuración relativa desconocida) en forma de un sólido de color rosa claro. LCMS: (M+H)⁺: 500,3,

25

Ejemplo 161

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



30 Parte A:

N,N-Dimetil-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina

Una solución de 3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémica (Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 2485) (0,5930 g, 3,150 mmol) en ácido fórmico (6 ml) y formalina (6 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N. La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 4% en DCM, Et₃N al 1%) para producir N,N-dimetil-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémica (0,5806 g, 85%) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 217,2.

35

Parte B:

Dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina

5 A una solución de *N,N*-dimetil-3-(fenilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémica (0,5800 g, 2,681 mmol) en MeOH (13 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (5,4 ml, 5,4 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 120 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante una noche y después se filtró. La solución se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (4 x 50 ml) para dar dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémico en bruto (0,5453 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 127,2.

Parte C:

10 **2-{2-Cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)**

15 A una solución de dihidrocloreuro de *N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémico (suponiendo 0,5339 g, 2,681 mmol) en DMF (13 ml) se le añadieron 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (1,33 g, 2,674 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (1,87 ml, 10,74 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (100 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para producir 2-{2-cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) racémico (1,3261 g, 84%) en forma de una espuma de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 587,3.

Parte D:

3-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina

25 A una solución de 2-{2-cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) racémico (1,3231 g, 2,254 mmol) en MeOH (13 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (13 ml). La solución se agitó durante 3 días y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre K₂CO₃ ac. al 10% y DCM y la fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 3-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémica (0,3415 g, 53%) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: (M+H)⁺: 287,1.

30 Parte E:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

35 A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-amina racémica (0,3374 g, 1,177 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico (0,3257 g, 1,067 mmol), *N*-metilmorfolina (0,590 ml, 5,366 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,174 g, 1,278 mmol) y EDC (0,245 g, 1,278 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (100 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml). Esta fase orgánica se lavó con una porción recién preparada de agua (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (0,6428 g, >100% de rendimiento en bruto, mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 574,2.

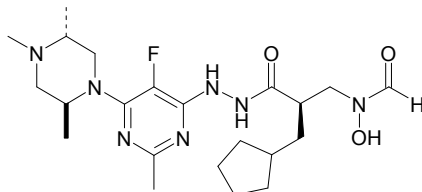
Parte F:

45 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

50 A una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (suponiendo 0,6123 g, 1,067 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 61 mg). La mezcla se hidrogenó durante 6,5 h y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por RPLC Gilson para dar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[1-(dimetilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,2537 g, 49% de rendimiento en 2 etapas, mezcla de diastereómeros) en forma de un sólido de color rosa claro. LCMS: (M+H)⁺: 484,2.

Ejemplo 162

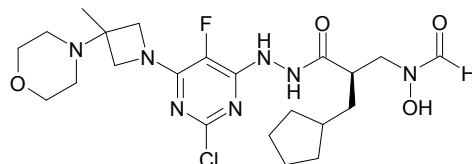
N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida (diastereómero individual desconocido)



- 5 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(trans-2,4,5-trimetil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida (diastereómero individual desconocido) de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando *trans*-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreto (enantiómero 2) (Ejemplo 158) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 164

- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(4-morfolinil)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxi-formamida.**



Parte A:

4-[1-(Difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]morfolina

- 15 Se preparó metanosulfonato de 1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidini de acuerdo con el procedimiento informado (J. Med. Chem., **1993**, 36, 801-810). Una mezcla de este compuesto (1,50 g, 4,53 mmol) y morfolina (3,90 g, 45,3 mmol) en isopropanol (20 ml) se calentó a 70°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 4-[1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]morfolina (1,05 g, 71,9%). LCMS: (M+H)⁺ 323,3.

Parte B:

Dihidrocloreto de 4-(3-metil-3-azetidini]morfolina

- 25 Una mezcla de 4-[1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]morfolina (1,05 g, 3,26 mmol) y Pd al 10%(OH)₂ (0,12 g) en etanol (30 ml) y HCl 1 N (7 ml) se trató con H₂ a 413,68 kPa (60 psi) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se lavó con benceno (3 x 5 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar dihidrocloreto de 4-(3-metil-3-azetidini]morfolina (0,52 g, 74,9%). LCMS: (M+H)⁺ 156,9.

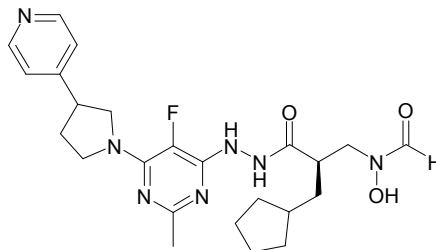
Parte C:

- 30 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(4-morfolinil)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxi-formamida**

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(4-morfolinil)-1-azetidini]l}-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando dihidrocloreto de 4-(3-metil-3-azetidini]morfolina en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 514,4.

Ejemplo 165

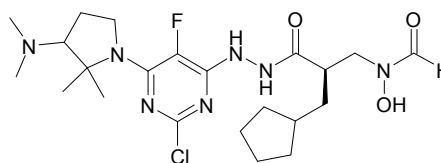
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(4-piridinil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(4-piridinil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 182, utilizando 4-(3-pirrolidinil)piridina en lugar de dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 486,2.

Ejemplo 166

10 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D1, diastereómero individual desconocido)**



Parte A:

2,2-Dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina

- 15 Se preparó 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 152. Los enantiómeros se separaron por LC preparativa (columna Chiralpak AD 20 μ 100 x 250 mm, 75:25:0,1 MeCN – MeOH – iPrNH₂, 400 ml/min, detección a 254 nm) para proporcionar los enantiómeros (+) y (-) de 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina.

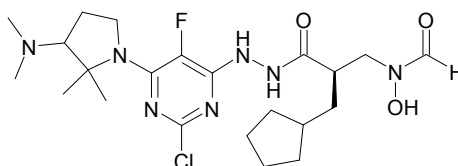
Parte B:

20 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**

El enantiómero (+) de 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina se empleó para preparar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 152 en forma de un diastereómero individual con configuración relativa desconocida. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 167

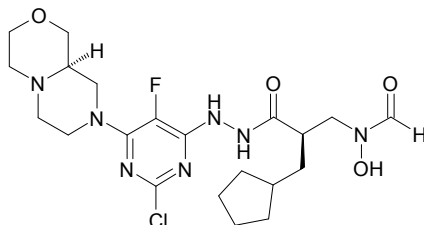
25 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D2, diastereómero individual desconocido)**



- 30 El enantiómero (-) de 2,2-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina, preparado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 166, se empleó para preparar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida como para el Ejemplo 152 en forma de un diastereómero individual con configuración relativa desconocida. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 169

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



5 Parte A:

Ácido (3S)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico

10 A una solución a 0°C de N-bencilserina (19,15 g, 105,7 mmol) en NaOH ac. 2 N (100 ml) se le añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (10,2 ml, 126,4 mmol) y la solución se agitó durante 45 min. A la solución se le añadió gota a gota NaOH ac. al 30% (40 ml) y la reacción se agitó durante 1 h y después se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se ajustó a un valor de pH de 1 y se extrajo con tres porciones de EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc/hexano para dar ácido (3S)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico (4,61 g, 19% de rendimiento).

Parte B:

(3S)-5-Oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida

15 A una solución de ácido (3S)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico (4,611 g, 19,60 mmol) en DCM (65 ml) se le añadieron bencilamina (2,6 ml, 23,80 mmol), N-metilmorfolina (11 ml, 100,0 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3,20 g, 23,51 mmol) y EDC (4,51 g, 23,53 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con DCM (100 ml). La solución se lavó con HCl ac. 6 N (2 x 100 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3S)-5-oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida en bruto (6,454 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 325,2.

Parte C:

1-Fenil-N-[[[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina

25 A una solución de (3S)-5-oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida (6,3109 g, 19,45 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se le añadió LiAlH₄ (2,6 g, 68,51 mmol). La mezcla se calentó a 100°C, se agitó durante 6 h y después se enfrió a 60°C y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición lenta de NaOH ac. 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (MeOH de 1% a 5% en DCM) para dar 1-fenil-N-[[[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina (3,8342 g, 66%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 297,1.

30 Parte D:

Oxo((fenilmetil){[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amino)acetato de metilo

35 A una solución de 1-fenil-N-[[[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina (3,3777 g, 11,40 mmol) en THF (114 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3 ml, 17,22 mmol). A la solución se le añadió gota a gota cloro(oxo)acetato de metilo (1,15 ml, 12,50 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para producir oxo((fenilmetil){[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amino)acetato de metilo en bruto (4,6881 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 383,1.

Parte E:

(9aR)-8-(Fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona

45 A una solución de oxo((fenilmetil){[(3R)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil}amino)acetato de metilo en bruto (suponiendo 4,3583 g, 11,40 mmol) en MeOH (114 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 870 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 16 h y después se filtró a través de una membrana de 0,2 μm. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró con EtOAc al 20% – hexanos. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se lavó con hexanos para proporcionar (9aR)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (2,5610 g,

86% en 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 261,1.

Parte F:

(9aR)-8-(Fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

5 A una solución a 0°C de (9aR)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (2,5610 g, 9,84 mmol) en THF (100 ml) se le añadió en porciones LiAlH₄ (1,12 g, 29,51 mmol). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 1 semana. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de Na₂SO₄ · 10 H₂O (2 g) seguido de NaOH ac. 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para dar (9aR)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,8147 g, 79%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 233,1.

Parte G:

Dihidrocloreto de (9aR)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina

15 A una solución de (9aR)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,8055 g, 7,77 mmol) en MeOH (80 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (15,5 ml, 15,5 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 360 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante una noche y después se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm. La solución se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (3 x 50 ml) para proporcionar dihidrocloreto de (9aR)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina en bruto (1,7185 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 142,9.

20 Parte H:

2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

25 A una solución de dihidrocloreto de (9aR)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina en bruto (1,7185 g, 7,99 mmol) en DMF (40 ml) se le añadieron 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (3,97 g, 7,98 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,60 ml, 26,41 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (200 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una porción recién preparada de agua (50 ml) y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y la solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para producir 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (4,34 g, 90%) en forma de una espuma de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 603,3.

Parte I:

35 **(9aR)-8-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina**

40 A una solución de 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (4,34 g, 7,20 mmol) en MeOH (18 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (18 ml, 72 mmol). La solución se agitó durante 3 días y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 ml) y la solución se ajustó a un valor de pH de 10 con K₂CO₃ ac. al 20%. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (9aR)-8-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,41 g, 65%) en forma de un sólido de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 303,1.

Parte J:

45 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(cicloptilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

50 A una solución de (9aR)-8-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,41 g, 4,66 mmol) en DMF (45 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-cicloptil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (1,36 g, 4,45 mmol), N-metil morfolina (2,45 ml, 22,3 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,730 g, 5,364 mmol) y EDC (1,02 g, 5,32 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (200 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (100 ml). Esta capa de Et₂O se lavó con una porción recién preparada de agua (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (50 ml) para dar [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(cicloptilmetil)-3-

oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (2,4027 g, 91% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color rojo/naranja. LCMS: (M+H)⁺: 590,2.

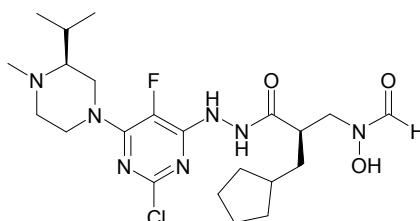
Parte K:

5 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

A una solución de [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil] [(fenilmetil)oxi]formamida (2,3947 g, 4,058 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 240 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 2.5 h y después se filtró a través de una membrana de 0,2 µm. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por RPLC Gilson (de MeCN al 10% en agua a MeCN al 65% en agua; gradiente de 8 min). Las fracciones deseadas se combinaron y el MeCN se retiró al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se cristalizó en EtOAc – hexanos para proporcionar [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (1,2759 g, 63%) en forma de un sólido de color rosa pálido. LCMS: (M+H)⁺: 500,1.

Ejemplo 170

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S)-4-metil-3-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



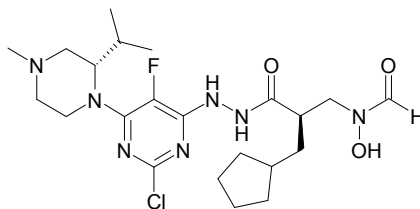
20 **(2S)-1-Metil-2-(1-metiletil)piperazina, dihidrocloruro**

a) Se disolvieron (S)-N4-bencil-2-isopropilpiperazina disponible en el mercado (2,0 g, 9,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,9 g, 13,8 mmol) y formaldehído (al 37% en H₂O, 1,12 ml, 13,8 mmol) y la mezcla se agitó en CH₂Cl₂ (40 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con una cantidad adicional de CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1 N (2 x) y salmuera (1 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar (2S)-1-metil-2-(1-metiletil)-4-(fenilmetil)piperazina (2,14 g) en forma de un aceite incoloro.

b) Se disolvió (2S)-1-metil-2-(1-metiletil)-4-(fenilmetil)piperazina (2,14 g en bruto, suponiendo 9,2 mmol) en 20 ml de MeOH. Se añadió Pd al 5%/C (500 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche y después el contenido se desgasificó y se filtró. Al filtrado se le añadió HCl 4 N en dioxano (4,6 ml) y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar (2S)-1-metil-2-(1-metiletil)piperazina, sal dihidrocloruro.

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S)-4-metil-3-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

35 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3S)-4-metil-3-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (2S)-1-metil-2-(1-metiletil)piperazina, dihidrocloruro en lugar de N-metilpiperazina y usando 2 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

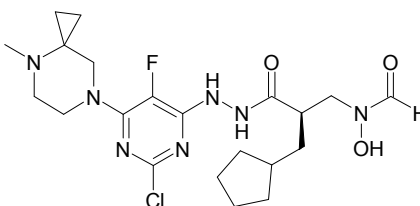
Ejemplo 171**[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-4-metil-2-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida****5 (3S)-1-Metil-3-(1-metiletil)piperazina, dihidrocloruro**

a) Se disolvieron (S)-N-1-Boc-2-isopropilpiperazina disponible en el mercado (2,0 g, 8,76 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (2,76 g, 13 mmol) y formaldehído (al 37% en H₂O, 1,06 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó en CH₂Cl₂ (40 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con una cantidad adicional de CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar (2S)-4-metil-2-(1-metiletil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,18 g) en forma de un aceite incoloro.

b) Se disolvió (2S)-4-metil-2-(1-metiletil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,18 g en bruto, suponiendo 8,76 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml), CH₂Cl₂ (5 ml) y HCl 4 N en dioxano (8 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron 8 ml más de HCl 4 N en dioxano y 8 ml de MeOH, lo que disolvió el precipitado de color blanco que se había formado e hizo que se completara la reacción. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó (3S)-1-metil-3-(1-metiletil)piperazina, dihidrocloruro (1,97 g) en forma de un sólido de color blanco.

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-4-metil-2-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

20 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-4-metil-2-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando ((3S)-1-metil-3-(1-metiletil)piperazina, dihidrocloruro en lugar de N-metilpiperazina y usando 2 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 172**25 [(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Parte A:

1-Aminociclopropanocarboxilato de metilo

30 Se disolvió ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (13,1 g, 129,57 mmol) en MeOH (200 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0°C durante 30 min. Después, se añadió cloruro de tionilo (11,84 ml, 161,97 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en Et₂O (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 min. El precipitado sólido resultante de color blanco se recogió por filtración para proporcionar 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (15,83 g, 80%) LCMS: (M+H)⁺: 116,1.

Parte B:

1-(((Fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se disolvió 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (15,83 g, 104,43 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (150 ml) y agua (150 ml). A esta mezcla se le añadió NaHCO₃ (35,09 g, 417,72 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo

(15,43 ml, 109,64 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas y, después de la separación de las dos capas, la capa acuosa se extrajo con 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (12,0 g, 46%). LCMS: (M+H)⁺: 206,1.

5 Parte C:

1-(Metil(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se recogió hidruro sódico (995 mg, 41,466 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C durante 30 min. Después, se añadió lentamente una mezcla de 1-(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (6,46 g, 25,916 mmol) en DMF (25 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 45 min, después se añadió yodometano (4,84 ml, 77,74 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se diluyó cuidadosamente con agua (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (5 x 50 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por Combiflash, utilizando un gradiente de EtOAc al 0-50%/Hex para proporcionar 1-(metil(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (16,9 g, >100%) LCMS: (M+H)⁺: 264,1.

Parte D:

1-(Metilamino)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se disolvió 1-(metil(((fenilmetil)oxi)carbonil)amino)ciclopropanocarboxilato de metilo (suponiendo 6,8 g, 25,91 mmol, 100% de rendimiento teórico) en 30 ml de MeOH y la mezcla se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (2,04 g) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante una noche. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de Celite, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-(metilamino)ciclopropanocarboxilato de metilo puro (1,53 g, 45% en dos etapas). LCMS: (M+H)⁺: 130,1.

Parte E:

25 **1-[Metil(N-(((fenilmetil)oxi)carbonil)glicil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo**

A una solución de 1-(metilamino)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,53 g, 11,85 mmol) y HOBt (1,920 g, 14,21 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadieron 4-metilmorfolina (5,2 ml, 47,40 mmol), N-(((fenilmetil)oxi)carbonil)glicina (2,48 g, 11,85 mmol) y EDCI (2,73 g, 14,21 mmol). Después de agitar durante una noche, la solución se lavó con HCl ac. 6 N (100 ml) y agua (100 ml). Las capas acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (1 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), después se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 1-[metil(N-(((fenilmetil)oxi)carbonil)glicil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo puro (3,66 g, 97%). LCMS: (M+H)⁺: 321,1.

Parte F:

4-Metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

35 Se disolvió 1-[metil(N-(((fenilmetil)oxi)carbonil)glicil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo (3,66 g, 11,42 mmol) en 50 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (2,04 g) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de Celite, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (100 ml) y se calentó a 60°C con agitación durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona pura (1,76 g, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 155,1.

Parte G:

4-Metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona

45 Se recogió hidruro sódico (302 mg, 12,62 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrió a 0°C durante 30 min. Después, se añadió lentamente una mezcla de 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona (1,769 g, 11,47 mmol) en DMF (5 ml) durante 10 min. Esta mezcla se dejó en agitación durante 45 min, después se añadió bromuro de bencilo (4,08 ml, 34,41 mmol) y la reacción se agitó durante 45 min más. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua (10 ml) y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona (1,535 g, 54%). LCMS: (M+H)⁺: 245,1.

Parte H;

4-Metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano

Se disolvió 4-metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano-5,8-diona (1,535 g, 6,284 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones complejo de borano-THF (25,13 ml, 25,13 mmol) durante 10 min. La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y después se comprobó por LCMS. Aún quedaba más de 15% del material de partida, se añadió lentamente una porción adicional de complejo de borano-THF (12,56 ml, 12,56 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 45 min más. Cuando la reacción se completó, tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N (25 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH ac. 6 N para ajustar el valor del pH a 14. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (1,43 g, 94%). LCMS: (M+H)⁺:217,2.

Parte I:

4-Metil-4-aza-7-azoniaspiro[2.5]octano, dihidrocloruro

Se disolvió 4-metil-7-(fenilmetil)-4,7-diazaespiro[2.5]octano (1,43 g, 6,624 mmol) en 10 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd(OH)₂ (140 mg) y el contenido se hidrogenó durante 4 h a 344,74 kPa (50 psi). Después, el contenido se filtró para retirar el catalizador, al filtrado se le añadió HCl 1 N (14,57 ml, 14,57 mmol) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-metil-4-aza-7-azoniaspiro[2.5]octano, dihidrocloruro puro (0,8 g, 60%). LCMS: (M+H)⁺: 127,2.

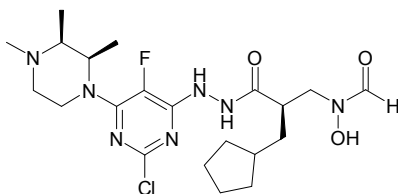
Parte J:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando 4-metil-4-aza-7-azoniaspiro[2.5]octano, dihidrocloruro en lugar de isopropil amina y usando 3,5 equivalentes de DIEA, en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,2.

Ejemplo 173

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



Parte A:

(2S,3R)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal hidrocloreuro

Se disolvió (2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (Ejemplo 175) (770 mg, 2,94 mmol) en 40 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (125 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 6,2 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal dihidrocloruro de (2S,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina. LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

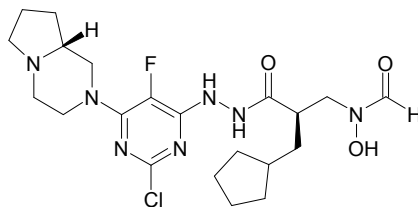
Parte B:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2S,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal dihidrocloruro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 174

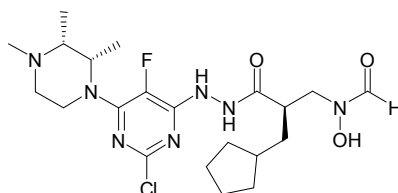
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando (8aR)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (J. Med. Chem. **1993**, 36, 2311-20) (usada en forma de la sal di-HCl) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A y usando 3 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 484,2.

Ejemplo 175

- 10 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**



Parte A:

cis-2,3-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica)

- 15 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con *cis*-2,3-dimetilpiperazina (Helvetica Chimica Acta, **1994**, 77, 1057-64) (1,781 g, 15,6 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de ácido metanosulfónico (2,02 ml, 31,2 mmol) en 1,4 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La solución se enfrió a 20°C y se añadieron 2 ml de etanol. El valor del pH se ajustó a 4 con acetato potásico acuoso al 60% y después se añadieron simultáneamente gota a gota soluciones de cloroformiato de bencilo
- 20 (2,08 ml, 14,8 mmol en 1 ml de THF) y acetato potásico ajustando la velocidad para mantener la solución de reacción a un valor de pH de 4, con refrigeración para mantener la temperatura a 25°C. Después de agitar la mezcla durante una hora más, los disolventes orgánicos se retiraron y la solución acuosa restante se lavó con acetato de etilo. El lavado de acetato de etilo se extrajo dos veces con HCl 1 M para recuperar el producto deseado. Los extractos ácidos se combinaron con la solución acuosa original y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de NaOH
- 25 6 N, con refrigeración para mantener la temperatura por debajo de 40°C. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar *cis*-2,3-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) en forma de un aceite de color amarillo (1,77 g, 46%). LCMS: (M+H)⁺: 249,1.

Parte B:

- 30 **(2S,3R)-2,3,4-Trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo y (2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo**

- A una solución de *cis*-2,5-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (1,77 g, 7,1 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,803 ml, solución al 37% en agua, 10,7 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (1,964 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se
- 35 agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir *cis*-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (1,72 g, 92%). Se separaron (2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (950 mg) y (2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (770 mg) por cromatografía quiral. La configuración absoluta se asignó usando dicroísmo circular vibracional *Ab Initio*. LCMS:
- 40 (M+H)⁺: 263,3.

Parte C:

(2R,3S)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal dihidrocloruro

Se disolvió (2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (950 mg, 3,62 mmol) en 60 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (160 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 7,6 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal dihidrocloruro de (2R,3S)-1,2,3-trimetilpiperazina (740 mg). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

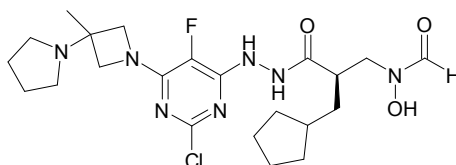
Parte D:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2R,3S)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal dihidrocloruro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 176

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

1-[1-(Difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]pirrolidina

Una mezcla de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidino (1,55 g, 4,68 mmol) (J. Med. Chem. **1993**, 36, 801-810) y pirrolidina (3,86 ml, 46,68 mmol) en isopropanol (15 ml) se calentó a 70°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 1-[1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]pirrolidina (0,94 g, 65%). LCMS: (M+H)⁺: 307,2.

Parte B:

Dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidini]pirrolidina

Una mezcla de 1-[1-(difenilmetil)-3-metil-3-azetidini]pirrolidina (0,94 g, 3,07 mmol) y Pd(OH)₂ al 20% (0,11 g) en etanol (30 ml) y HCl 1 N (7 ml) se trató con H₂ a 413,68 kPa (60 psi) durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se lavó con benceno (3 x 5 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidini]pirrolidina (0,76 g, suponiendo 86% de pureza). LCMS: (M+H)⁺: 141,0.

Parte C:

2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

A una solución agitada de dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidini]pirrolidina (0,128 g, 86% de pureza, 0,52 mmol) en DMF (8 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,34 ml, 1,94 mmol) seguido inmediatamente de 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,24, 0,49 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla se purificó por RP-HPLC para proporcionar 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,225 g, 77%). LCMS: (M+H)⁺: 601,2.

Parte D:

2-Cloro-5-fluoro-4-hidrazino-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]pirimidina

Una solución de 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,225 g, 0,37 mmol) en MeOH (6 ml) y HCl 4,0 M en dioxano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, el disolvente se retiró al vacío, proporcionando la 2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-*N*-(1-metiletil)-4-pirimidinamina en bruto, presumiblemente en forma de la sal tri-HCl. LCMS: (M+H)⁺: 301,0.

Parte E:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida

Una mezcla de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (112 mg, 0,374 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-hidrazino-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]pirimidina (suponiendo 112 mg de la base libre, 0,374 mmol), EDC (86 mg, 0,449 mmol), HOAt (56 mg, 0,411 mmol) y NMM (0,25 ml, 2,24 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (145 mg, 66%). LCMS: (M+H)⁺: 582,5.

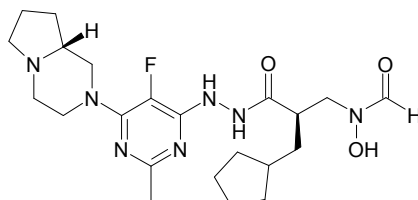
Parte F:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil](tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)formamida (145 mg) en 4:1 de AcOH:agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la desprotección se había completado en ~45%. Se añadió otra porción del sistema de disolventes mixto (4:1 de AcOH:agua, 20 ml) y la agitación se continuó durante una noche. Después, los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidini]4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (45 mg, 36%). LCMS: (M+H)⁺: 498,2.

Ejemplo 177

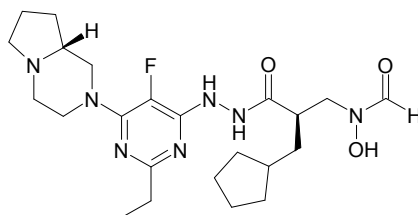
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (8*aR*)-octahidropirrol[1,2-*a*]pirazina (J. Med. Chem. **1993**, 36, 2311-20) (usada en forma de la sal di-HCl) en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 464,2.

Ejemplo 178

35 **[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

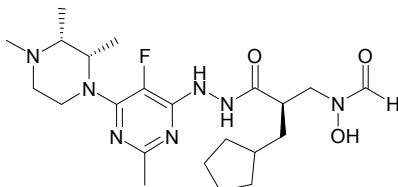


Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(8*aR*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General B, utilizando (8*aR*)-

octahidropirrolo[1,2-a]pirazina (J. Med. Chem. **1993**, 36, 2311-20) (usada en forma de la sal di-HCl) en lugar de pirrolidina en la Parte A, usando 4 equivalentes de DIPEA y usando un sistema de disolventes mixto de 1:1 de MeOH:DMSO en lugar de MeOH puro o DMSO puro.

Ejemplo 180

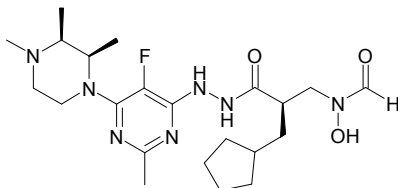
5 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida



10 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2R,3S)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal dihidrocloruro (Ejemplo 175) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 181

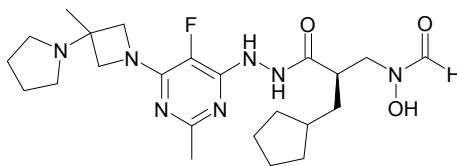
15 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida



15 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2S,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal dihidrocloruro (Ejemplo 173) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

20 Ejemplo 182

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxi-formamida



Parte A:

25 **5-Fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]pirimidina** A una mezcla de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (90 mg, 0,50 mmol), 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina dihidrocloruro (Ejemplo 176) (131 mg, suponiendo 86% de pureza, 0,53 mmol) en 5 ml de DMSO se le añadió DIPEA (0,345 ml, 1,98 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche y después se añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml) y el contenido se calentó a 80°C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]pirimidina (100 mg, 71%). LCMS: (M+H)⁺: 281,0.

Parte B:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida

5 Una mezcla de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)amino]metil]propanoico (107 mg, 0,357 mmol), 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]pirimidina (100 mg, 0,357 mmol), EDC (82 mg, 0,428 mmol), HOAt (53 mg, 0,393 mmol) y NMM (0,20 ml, 1,79 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (118 mg, 58%). LCMS: (M+H)⁺: 562,2.

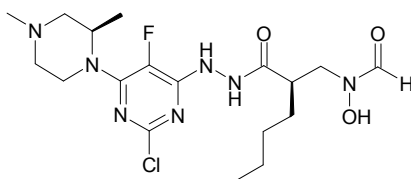
10 Parte C:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

15 Una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil](tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)formamida (118 mg) en 4:1 de AcOH:agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se retiraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-metil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidiniil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (65 mg, 64%). LCMS: (M+H)⁺: 478,1.

Ejemplo 183

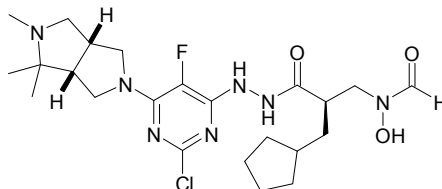
20 **{(2R)-2-[(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)carbonil]hexil}hidroxiformamida**



25 Se preparó {(2R)-2-[(2-{2-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)carbonil]hexil}hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando dihidrocloruro de (R)-1,3-dimetilpiperazina (Ejemplo 39) en lugar de isopropil amina en la Parte A, HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B y ácido (2R)-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]hexanoico (Ejemplo 201) en lugar de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-((formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil)propanoico en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 446,1/448,2.

Ejemplo 184

30 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4,4,5-trimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-pirimidinil}hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



Parte A:

(Rac)-cis-1,1,2-trimetil-5-(fenilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol

35 Se disolvió 4,4,5-trimetil-2-(fenilmetil)tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona (5,39 g, 20 mmol) (Bull. Chem. Soc. Jpn., **1987**, 60, 4079-4089) en THF (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones LiAlH₄ (2,25 g, 59 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después de la refrigeración a 0°C y la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (2,25 ml), seguido de 15% (p/p) NaOH (ac.) (2,25 ml) y otra porción de agua (6,75 ml). La reacción interrumpida se agitó y después se filtró a través de Celite, antes de concentrarse a presión reducida. La purificación por RP-HPLC produjo (rac)-cis-1,1,2-trimetil-5-(fenilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (1,44 g, 30%). LCMS: (M+H)⁺: 245,2.

40

Parte B:

(Rac)-cis-1,1,2-trimetiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol

5 A una solución desgasificada de (*rac*)-*cis*-1,1,2-trimetil-5-(fenilmetil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (1,44 g, 6 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió HCl 1 M (12,3 ml, 12 mmol) seguido de Pd al 10%/C (220 mg). La mezcla resultante se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La filtración del catalizador y la evaporación de los disolventes al vacío produjeron (*rac*)-*cis*-1,1,2-trimetiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol con rendimiento cuantitativo en forma de una sal hidrocloreuro. LCMS: (M+H)⁺: 155,1.

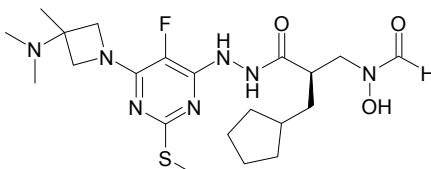
Parte C:

10 **[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4,4,5-trimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4,4,5-trimetilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando *rac*-(*cis*)-1,1,2-trimetiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol en lugar de isopropil amina en la Parte A. El producto era una mezcla de diastereómeros. LCMS: (M+H)⁺: 512,3/514,2.

15 **Ejemplo 185**

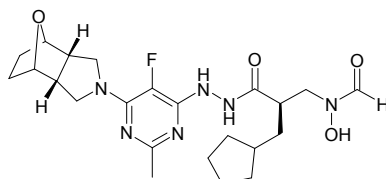
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-(dimetilamino)-3-metil-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



20 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-(dimetilamino)-3-metil-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando *N,N*,3-trimetil-3-azetidina (J. Med. Chem. **1993**, 36, 801-810) en lugar de hidrocloreuro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 484,1.

Ejemplo 186

25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-il]-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

(*cis*)-4-(Fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona

30 Se añadió furano (6 ml, 83 mmol) a una solución de *N*-bencilmaleimida (3 g, 16 mmol) en éter (30 ml) en un tubo cerrado herméticamente y la reacción se calentó a 90°C durante una noche. La evaporación del disolvente produjo un residuo que se trituró con MeOH frío para dar (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (2,72 g, 67%) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: (M+Na)⁺: 278,1.

Parte B:

(*cis*)-4-(Fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-diona

35 A una solución desgasificada de (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,5-diona (2,72 g, 10,1 mmol) en 1,2 DME (50 ml) se le añadió Pd al 10%/C (540 mg, al 20% p/p). La suspensión resultante se agitó en un globo de hidrógeno durante 1 hora. La retirada del catalizador por filtración y la concentración del filtrado al vacío produjeron (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-diona con rendimiento cuantitativo. LCMS: (M+H)⁺: 258,1.

Parte C:

(*cis*)-4-(Fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano

5 A una solución de (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-diona (2,39 g, 9,2 mmol) en THF (93 ml) a 0°C se le añadió LiAlH₄ y la solución resultante se calentó a 65°C. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 72 horas antes de enfriarse a 0°C e interrumpirse con NaOH 1 M. Después, la reacción interrumpida se extrajo con éter, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El material residual se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexano, Et₃N al 1%), produciendo (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano en forma de un aceite de color amarillo (1,72 g, 67%). LCMS: (M+H)⁺: 230,1.

Parte D:

(*cis*)-10-Oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano

15 A una solución desgasificada de (*cis*)-4-(fenilmetil)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (1,72 g, 7,5 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió HCl 1 M (7,5 ml) seguido de Pd al 10%/C (344 mg, al 20% p/p). La agitación en un globo de hidrógeno durante 72 horas, seguido de filtración y concentración al vacío, produjo el hidrocloreto de (*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (1,26 g, 96%) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 140,1.

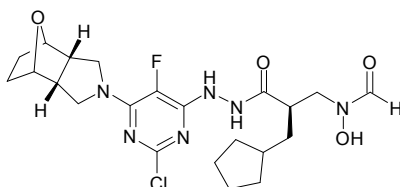
Parte E:

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

20 Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 477,3.

Ejemplo 187

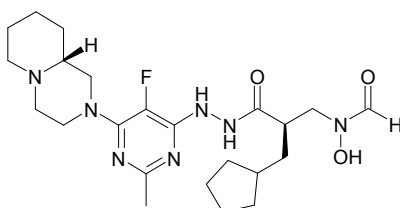
25 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



30 Se preparó [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-4-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (*cis*)-10-oxa-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}]decano (Ejemplo 186) en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 497,1/499,2.

Ejemplo 188

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



35 Parte A:

(2*R*)-1-(*N*-{[(Fenilmetil)oxi]carbonil}glicil)-2-piperidinacarboxilato de metilo

A una solución de hidrocloreto de (2*R*)-2-piperidinacarboxilato de metilo (1,0 g, 5,56 mmol) y HOBt (0,90 g, 6,67 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadieron 4-metilmorfolina (2,44 ml, 22,24 mmol), *N*-{[(fenilmetil)oxi]carbonil}glicina

(1,16 g, 5,56 mmol) y EDCI (1,28 g, 6,67 mmol). Después de agitar durante una noche, la solución se lavó con HCl ac. 6 N (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar (2*R*)-1-(*N*-[[fenilmetil]oxi]carbonil]glicil)-2-piperidinacarboxilato de metilo (2,029 g, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 335,1.

Parte B:

(9*aR*)-Tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,4(3*H*,6*H*)-diona

Se disolvió (2*R*)-1-(*N*-[[fenilmetil]oxi]carbonil]glicil)-2-piperidinacarboxilato de metilo (2,029 g, 6,068 mmol) en MeOH (30 ml), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (610 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 3 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de Celite, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (9*aR*)-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,4(3*H*,6*H*)-diona pura (779 mg, 76%). LCMS: (M+H)⁺: 169,1.

Parte C:

(9*aR*)-Octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de fenilmetilo

Se disolvió (9*aR*)-tetrahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-1,4(3*H*,6*H*)-diona (779 mg, 4,63 mmol) en 46 ml de THF y la mezcla se enfrió a 0°C. Después, se añadió en porciones LiAlH₄ (352 mg, 9,57 mmol). La mezcla se calentó a 85°C durante 2 horas y después se enfrió a 0°C. La reacción se interrumpió con sulfato sódico decahidrato (704 mg, 9,27 mmol) y se agitó a 0°C durante 30 min. A esta solución se le añadió NaOH ac. 1 N (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después, se añadió Et₂O (20 ml), seguido de cloroformiato de bencilo (0,783 ml, 5,563 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0°C durante 2 h, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar (9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de fenilmetilo (688 mg, 55%). LCMS: (M+H)⁺: 275,1.

Parte D:

(9*aR*)-Octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina

Se disolvió (9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina-2-carboxilato de fenilmetilo (688 mg, 2,50 mmol) en MeOH (15 ml), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (206 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de Celite, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina pura (364 mg, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 141,1.

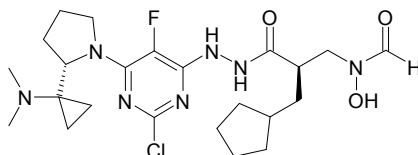
Parte E:

[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 210, Partes E y F, utilizando (9*aR*)-octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazina en lugar de hidrocloreuro de 1-{1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina en la Parte E. LCMS: (M+H)⁺: 478,4.

Ejemplo 189

[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-6-{(2*S*)-2-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

***N,N*-Dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]ciclopropanamina**

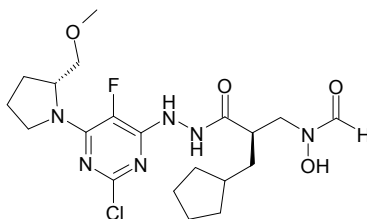
Se preparó *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]ciclopropanamina de acuerdo con Ejemplo 210, Parte A a Parte D, utilizando dimetil amina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte B:

Se preparó [(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-((2*S*)-2-[1-(dimetilamino)ciclopropil]-1-pirrolidinil)-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]ciclopropanamina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 512,3.

5 **Ejemplo 194**

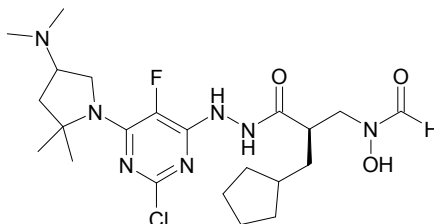
[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-5-fluoro-6-((2*R*)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



10 Se preparó [(2*R*)-3-[2-(2-cloro-5-fluoro-6-((2*R*)-2-[(metiloxi)metil]-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (S)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina disponible en el mercado en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 473,2/475,2.

Ejemplo 195

15 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D1, diastereómero individual desconocido)**



Parte A:

3-Metil-3-[(fenilmetil)amino]butanoato de metilo

20 A una solución de bencilamina (10,0 ml, 91,6 mmol) en MeOH al 95% – agua (180 ml) se le añadió 3-metil-2-butenoato de metilo (12,3 ml, 100,8 mmol). La solución se calentó a 55°C y se agitó durante 2 semanas. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para proporcionar 3-metil-3-[(fenilmetil)amino]butanoato de metilo (5,5893 g, 28%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)⁺: 222,1.

25 Parte B:

3-Metil-3-[[metiloxi(oxo)acetil](fenilmetil)amino]butanoato de metilo

30 A una solución de 3-metil-3-[(fenilmetil)amino]butanoato de metilo (5,5853 g, 25,24 mmol) en THF (125 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,6 ml, 37,89 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloro(oxo)acetato de metilo (2,55 ml, 27,73 mmol). Después, la mezcla se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl ac. 1 N (100 ml), seguido de NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc – hexanos para dar un sólido de color blanco que se recogió por filtración al vacío y se lavó con hexanos. El 3-metil-3-[[metiloxi(oxo)acetil](fenilmetil)amino]butanoato de metilo resultante (7,0709 g, 91%) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 308,1.

35

Parte C:

2,2-Dimetil-4,5-dioxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo

5 A una mezcla de 3-metil-3-[[[metiloxi](oxo)acetil](fenilmetil)amino]butanoato de metilo (6,9702 g, 22,68 mmol) en tolueno (110 ml) se le añadió NaOMe al 25% p/p en MeOH (14 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se agitó durante 2 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta alcanzar aprox. ½ del volumen. El residuo se repartió entre DCM (200 ml) y HCl ac. 1 N (200 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (100 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se trituró con hexanos y se recogió por filtración al vacío para producir 2,2-dimetil-4,5-dioxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo (5,5965 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 276,1.

Parte D:

5,5-Dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona

15 Una solución de 2,2-dimetil-4,5-dioxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxilato de metilo (5,6429 g, 20,50 mmol) en 10:1 de HOAc – agua (100 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (200 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona en bruto (3,9096 g, 88% de rendimiento en bruto) en forma de un sólido de color naranja claro. LCMS: (M+H)⁺: 218,1.

Parte E:

20 **(3E)-5,5-Dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona 3-(O-metiloxima)**

25 A una solución de 5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona (3,9036 g, 17,97 mmol) en MeOH (90 ml) se le añadieron acetato sódico (1,81 g, 21,54 mmol) e hidrocloreuro de metoxiamina (1,80 g, 21,55 mmol). La solución se agitó durante una noche y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (200 ml), NaHCO₃ ac. sat. y agua. La fase acuosa se extrajo con una porción recién preparada de DCM (50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3E)-5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona 3-(O-metiloxima) en bruto (4,5282 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color amarillo/naranja. LCMS: (M+H)⁺: 247,1.

Parte F:

5,5-Dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina

30 A una solución a 0°C de (3E)-5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-2,3-pirrolidinadiona 3-(O-metiloxima) (4,2872 g, 17,41 mmol) en THF (90 ml) se le añadió en porciones LiAlH₄ (2,64 g, 69,57 mmol). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante 6,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de Na₂SO₄ · 10 H₂O (3 g), seguido de NaOH ac. 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (200 ml) y la mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica en bruto (3,2293 g, 86%) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 205,2.

Parte G:

N,N,5,5-Tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina

40 Una solución de 5,5-dimetil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica (3,2293 g, 15,81 mmol) en ácido fórmico (20 ml) y formalina (20 ml) se calentó a 100°C y se agitó durante 1 h. Después, la solución se enfrió a 0°C y se ajustó a un valor de pH de 14 con NaOH ac. 6 N. La mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (200 ml) y la solución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para dar N,N,5,5-tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina racémica (2,8158 g, 77%) en forma de un aceite de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 232,9. Este material se separó en sus dos enantiómeros constitutivos por cromatografía preparativa quiral de fluidos supercríticos (Chiralpak AD-H 20 x 250 mm; MeOH al 6% (Et₂NH al 0,1%), CO₂ al 94%, 50 ml/min; detección a 230 nm; 50 mg de inyección/ciclo).

50

Parte H:

Dihidrocloreuro de *N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina

5 A una solución del primer enantiómero en eluir de *N,N,5,5*-tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina (1,0607 g, 4,569 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadieron HCl ac. 1 N (9,1 ml, 9,1 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 265 mg). La mezcla se hidrogenó durante una noche y después se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm. La solución se concentró *al vacío* y el residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (5 x 50 ml) para dar dihidrocloreuro de *N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina en bruto (1,0206 g, >100% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 143,1.

Parte I:

10 **2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)**

15 A una solución de dihidrocloreuro de *N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina (suponiendo 0,9831 g, 4,569 mmol) en DMF (23 ml) se le añadieron 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (2,27 g, 4,564 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,63 ml, 15,10 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (100 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml). Esta fase orgánica se lavó con una porción recién preparada de agua (20 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%) para dar 2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (2,2034 g, 80%) en forma de una espuma de color amarillo claro. LCMS: (M+H)⁺: 603,3.

Parte J:

1-(2-Cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina

25 A una solución de 2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (2,2004 g, 3,648 mmol) en MeOH (22 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (22 ml). La solución se agitó durante 3 días y después se concentró al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con MeOH (50 ml) y después se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM recién preparado (2 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina (1,0552 g, 96%) en forma de una espuma de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 303,1.

30 Parte K:

[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida

35 A una solución de 1-(2-cloro-5-fluoro-6-hidrazino-4-pirimidinil)-*N,N,5,5*-tetrametil-3-pirrolidinamina (1,0502 g, 3,469 mmol) en DMF (16 ml) se le añadieron ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (1,0075 g, 3,299 mmol), *N*-metilmorfolina (1,8 ml, 16,37 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,540 g, 3,968 mmol) y EDC (0,760 g, 3,964 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (100 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml). Esta fase orgánica se lavó con una porción recién preparada de agua (25 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida en bruto (1,6539 g, 85% de rendimiento en bruto) en forma de una espuma de color rojo oscuro. LCMS: (M+H)⁺: 590,2.

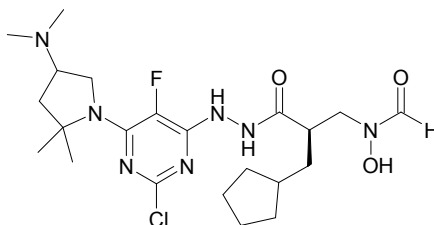
Parte L:

45 **[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

50 A una solución de [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (1,6493 g, 2,795 mmol) en MeOH (28 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 165 mg). La mezcla se hidrogenó durante 3,5 h y después se filtró. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por RPLC Gilson para proporcionar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (0,7580 g, 54%, diastereómero individual desconocido) en forma de un sólido de color rosa después de la cristalización en EtOAc – hexanos. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 196

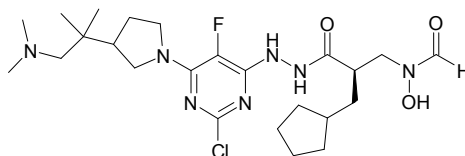
[(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (D2, diastereómero individual desconocido)



- 5 El segundo enantiómero en eluir de *N,N*,5,5-tetrametil-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinamina se empleó para preparar [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-6-[4-(dimetilamino)-2,2-dimetil-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 195. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 197

- 10 **[(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)**



Parte A:

{1-Metil-1-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]etil}amina

- 15 Puede prepararse {1-metil-1-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]etil}amina de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (J. Org. Chem. **2000**, 65, 1016-1021). LCMS: (M+H)⁺: 219,1.

Parte B:

***N,N*-Dimetil-2-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-propanamina**

- 20 Se disolvió {1-metil-1-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]etil}amina (1,0726 mg, 4,912 mmol) en una mezcla de formaldehído (30 ml) y ácido fórmico (30 ml) y después se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se añadió NaOH ac. 6 N para ajustar el valor del pH a 14. Después, la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-propanamina (1,85 g, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 247,2.

Parte C:

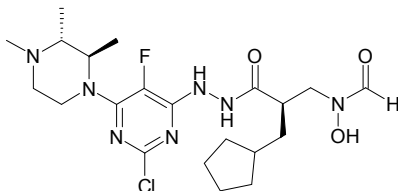
Hidrocloreto de *N,N*-dimetil-2-(3-pirrolidinil)-2-propanamina

- 25 Se disolvió *N,N*-dimetil-2-[1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-2-propanamina (2,089 g, 8,47 mmol) en una mezcla de MeOH (50 ml) y HCl 1 N (18,65 ml, 18,65 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (625 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de *N,N*-dimetil-2-(3-pirrolidinil)-2-propanamina puro (1,245 g, 76%). LCMS: (M+H)⁺: 157,2.

Parte D:

[(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

- 35 Se preparó [(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-{3-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de *N,N*-dimetil-2-(3-pirrolidinil)-2-propanamina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 514,2.

Ejemplo 198**N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

5 Parte A:

2,3-Dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml se cargó con una mezcla de *trans*-2,3-dimetilpiperazina y *cis*-2,3-dimetilpiperazina (Yakugaku Zasshi, **1958**, 78, 229-232) (3,571 g, 31,1 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución de ácido metanosulfónico (3,95 ml, 60,9 mmol) en 2,7 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La solución se enfrió a 20°C y se añadieron 4 ml de etanol. El valor del pH se ajustó a 4 con acetato potásico acuoso al 60% y después se añadieron simultáneamente gota a gota soluciones de cloroformiato de bencilo (3,86 ml, 27,4 mol en 2 ml de THF) y acetato potásico ajustando la velocidad para mantener la solución de reacción a un valor de pH de 4, con refrigeración para mantener la temperatura a 25°C. Después de agitar la mezcla durante una hora más, los disolventes orgánicos se retiraron y la solución acuosa restante se lavó con acetato de etilo. El lavado de acetato de etilo se extrajo dos veces con HCl 1 M para recuperar el producto deseado. Los extractos ácidos se combinaron con la solución acuosa original y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de NaOH 6 N, con refrigeración para mantener la temperatura por debajo de 40°C. Después, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y la extracción de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada del disolvente proporcionaron los cuatro estereoisómeros de 2,3-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetil en forma de un aceite de color pardo oscuro (3,11 g, 41%). LCMS: (M+H)⁺: 249,1.

Parte B:

(2R,3R)-2,3,4-Trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo y (2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo

A una solución de 2,3-dimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla de cuatro estereoisómeros) (3,105 g, 12,5 mmol) en diclorometano (90 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (1,409 ml, solución al 37% en agua, 18,75 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (3,445 g, 16,26 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir 2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla de los cuatro estereoisómeros) (3,04 g, 93%). Se separaron (2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (365 mg) y (2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (420 mg) mediante una combinación de cromatografía preparativa y quiral. La configuración absoluta se asignó usando dicroísmo circular vibracional *Ab Initio*. LCMS: (M+H)⁺: 263,3.

Parte C:

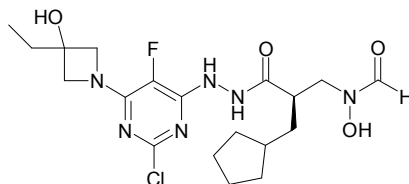
(2R,3R)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal hidrocioruro

Se disolvió (2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (328 mg, 1,25 mmol) en 20 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (81 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 2,75 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocioruro de (2R,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina (251 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

Parte D:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (2R,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal hidrocioruro en lugar de isopropil amina en la Parte A y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 199**[(2R)-3-{2-[2-Cloro-6-(3-etil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

5 Parte A:

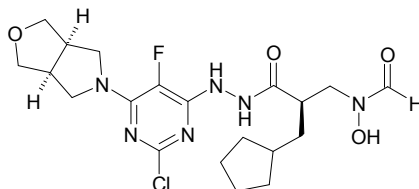
Hidrocloruro de 3-etil-3-azetidinol

Una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-etil-3-azetidinol (0,200 g, 0,75 mmol) (J. Med. Chem. **1993**, 36, 801-810) y Pd(OH)₂ al 20% (200 mg) en etanol (30 ml) y HCl 1 N (5 ml) se trató con H₂ a 379,21 kPa (55 psi) durante una noche. El tratamiento convencional proporcionó hidrocloruro de 3-etil-3-azetidinol. LCMS: (M+H)⁺ 102,2.

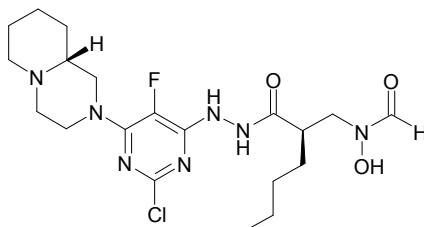
10 Parte B:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-6-(3-etil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-6-(3-etil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloruro de 3-etil-3-azetidinol en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 459,1.

Ejemplo 200**[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

20 Se preparó ((2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (Ejemplo 99) en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 471,1/473,1.

Ejemplo 201**25 {(2R)-2-[(2-[2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-4-pirimidinil]hidrazino)carbonil]hexil]hidroxiformamida**

Parte A:

Ácido (2R)-2-({Formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)hexanoico

30 Se preparó ácido (2R)-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)hexanoico de una manera similar al Intermedio A, utilizando cloruro de hexanoilo en lugar de cloruro de 3-ciclopentilpropionilo en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 280,2.

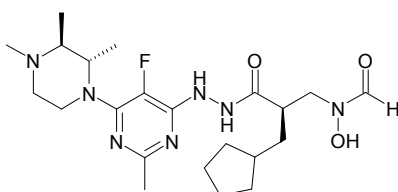
Parte B:

{(2R)-2-[(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)carbonil]hexil}hidroxiformamida

5 Se preparó {(2R)-2-[(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)carbonil]hexil}hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (9aR)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina (J. Med. Chem. **1993**, 36, 2311-2320) en lugar de isopropil amina en la Parte A, HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B y ácido (2R)-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil}hexanoico en lugar de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino)metil}propanoico en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 472,2/474,1.,

10 **Ejemplo 202**

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



Parte A:

15 **(2S,3S)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal hidroc্লoruro**

Se disolvió (2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (323 mg, 1,23 mmol) (Ejemplo 198) en 20 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (81 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 2,70 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidroc্লoruro de (2S,3S)-1,2,3-trimetilpiperazina (246 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

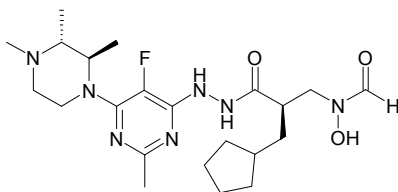
Parte B:

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida

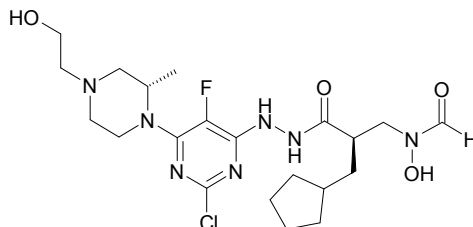
25 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S,3S)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2S,3S)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal hidroc্লoruro en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 203

30 **N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**



35 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,3R)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2R,3R)-1,2,3-trimetilpiperazina, sal hidroc্লoruro (Ejemplo 198) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 208**[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

5 Parte A:

(2S)-2-Metil-4-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo

Una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (disponible en el mercado) (1 g, 4,3 mmol) y benciloxiacetaldehído (0,9 ml, 6,4 mmol) en DCM (50 ml) se agitó durante 30 minutos y después se añadió NaBH(OAc)₃ (1,36 g, 6,4 mmol). La reacción se agitó durante una noche antes de interrumpirse con NaOH 1 M. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-95% en hexano), produciendo (2S)-2-metil-4-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (0,93 g, 58%). LCMS: (M+H)⁺: 369,1

Parte B:

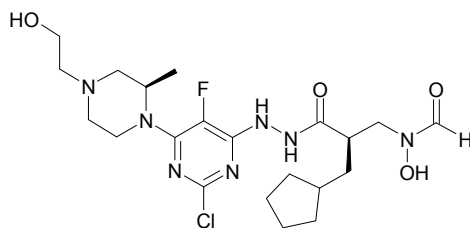
15 2-[(3S)-3-Metil-1-piperazinil]etanol

A una solución desgasificada de (2S)-2-metil-4-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (0,93 g, 2,5 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C (200 mg). La suspensión resultante se agitó durante una noche en un globo de hidrógeno, pero el análisis por LCMS sólo mostró la pérdida del grupo CBZ. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo restante se disolvió en MeOH y se añadieron 200 mg más de Pd/C, así como 5 gotas de HCl concentrado. Esta mezcla se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) en un agitador Parr durante 96 horas, tiempo después del cual el catalizador se retiró por filtración. La concentración del filtrado a presión reducida produjo hidrocloreto de 2-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]etanol con rendimiento cuantitativo. LCMS: (M+H)⁺: 145,1.

Parte C:

25 [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

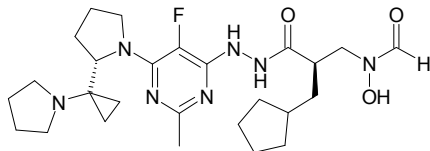
Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de 2-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]etanol en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 502,2.

30 Ejemplo 209**[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R)-4-(2-hidroxi)etil]-2-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2R)-4-(2-hidroxi)etil]-2-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de 2-[(R)-3-metil-1-piperazinil]etanol (preparado de acuerdo con Ejemplo 208, Partes A y B, usando (2R)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo en lugar de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo) en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 502,1

Ejemplo 210

{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida



5 Parte A:

Hidrocloruro de 1-(fenilmetil)-L-prolina

Se disolvió 1-(fenilmetil)-L-prolinato de etilo (13,20 g, 56,57 mmol) en una mezcla de THF (40 ml), EtOH (40 ml) y H₂O (16 ml). A esta solución se le añadió hidróxido sódico sólido (6,789 g, 169,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se ajustó a un valor de pH de 2 con HCl ac. 1N y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante fue hidrocloruro de 1-(fenilmetil)-L-prolina (0,8 g). Las capas acuosas se concentraron al vacío, el residuo se suspendió en MeOH y el precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se combinó con el producto de los extractos orgánicos para proporcionar hidrocloruro de 1-(fenilmetil)-L-prolina (13,30 g, 97%). LCMS: (M+H)⁺: 206,1

15 Parte B:

(2S)-1-(Fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina

Se disolvieron hidrocloruro de 1-(fenilmetil)-L-prolina (2,0 g, 8,247 mmol) y HOBt (1,34 g, 9,928 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y se añadieron 4-metilmorfolina (3,63 ml, 33,09 mmol), pirrolidina (0,760 ml, 9,101 mmol) y EDCI (1,906 g, 9,928 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, acetato de etilo al 0-100%/hexanos, trietilamina al 1%) para proporcionar (2S)-1-(fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina (1,619 g, 76%). LCMS: (M+H)⁺: 259,2

Parte C:

(2S)-1-(Fenilmetil)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]pirrolidina

A una solución agitada de THF (50 ml) enfriada a -78°C se le añadió bromuro de etilmagnesio (11,6 ml, 34,8 mmol) seguido de isopropóxido de titanio (IV) (2,042 ml, 6,96 mmol) y después (2S)-1-(fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)pirrolidina (1,619 g, 6,96 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y después se comprobó mediante análisis por LCMS. Aún quedaba más de 40% del material de partida, así que la mezcla se agitó durante una noche y después se comprobó de nuevo mediante análisis por LCMS. Aún quedaba más de 20% del material de partida, por lo que se añadió una porción adicional de bromuro de etilmagnesio (5,8 ml, 17,4 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h y se comprobó de nuevo mediante análisis por LCMS. Aún quedaba más de 5% del material de partida, así que se añadió una porción adicional de bromuro de etil magnesio (2,32 ml, 6,96 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 2 h. Cuando la reacción se completó, tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (150 ml) y agua (50 ml) y el precipitado sólido resultante de color blanco se retiró por filtración. El valor del pH del filtrado se ajustó a >12 con NaOH ac. 6 N. La solución acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, acetato de etilo al 0-100%/hexanos, trietilamina al 1%) para proporcionar (2S)-1-(fenilmetil)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]pirrolidina (1,0837 g, 57%). LCMS: (M+H)⁺: 271,2.

Parte D:

1-{1-[(2S)-2-Pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina hidrocloruro

Se disolvió (2S)-1-(fenilmetil)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]pirrolidina (1,083 g, 4,00 mmol) en una mezcla de MeOH (30 ml) y HCl 1 N (8,8 ml), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (325 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloruro de 1-{1-[(2S)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina puro (0,978 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 181,2.

Parte E:

5-Fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)pirimidina

Se disolvió 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (428 mg, 2,368 mmol) en 3 ml de MeOH y después se añadió hidrocloreto de 1-{1-[(2S)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina (489 mg, 2,256 mmol), seguido de DIPEA (1,572 ml, 9,024 mmol). La mezcla de reacción resultante se sometió a microondas a 120°C durante 30 min, los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de DMSO (4 ml) y MeOH (1 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (2,44 ml) y el contenido se calentó a 60°C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por RP-HPLC para proporcionar 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)pirimidina (69 mg, 10%). LCMS: (M+H)⁺: 321,2.

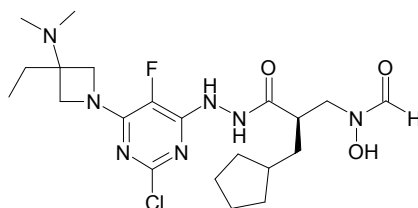
Parte F:

{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida

Se preparó {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, Partes B y C, utilizando 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-((2S)-2-[1-(1-pirrolidinil)ciclopropil]-1-pirrolidinil)pirimidina en lugar de 5-fluoro-4-hidrazino-2-metil-6-(1-pirrolidinil)pirimidina en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 518,4.

Ejemplo 211

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-3-etil-1-azetidini]l}-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

1-(Difenilmetil)-3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina

Una mezcla de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)-3-etil-3-azetidino (1,00 g, 2,89 mmol) (Ellsworth, Edmund Lee; Hoyer, Denton Wade; Hutchings, Kim Marie; Kendall, Jackie Diane; Murphy, Sean Timothy; Starr, Jeremy Tyson; Tran, Tuan Phong. documento WO 2005049605), dimetilamina (2 M en THF, 14,45 ml, 28,9 mmol) y TEA (0,80 ml, 5,78 mmol) en isopropanol se calentó a 70°C durante una noche. El tratamiento convencional seguido de RP-HPLC proporcionó 1-(difenilmetil)-3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina (0,215 g, 25,3%). LCMS: (M+H)⁺ 295,2.

Parte B:

dihidrocloruro de 3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina

Se trataron 1-(difenilmetil)-3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina (0,215 g, 0,73 mmol) en HCl 1 N (5 ml) y etanol (30 ml) con H₂ a 413,68 kPa (60 psi) en presencia de Pd(OH)₂ sobre carbono (100 mg). El tratamiento convencional produjo dihidrocloruro de 3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina (0,165 g, 112,2%). LCMS: (M+H)⁺ 129,1.

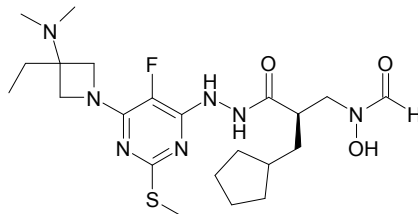
Parte C:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[3-(dimetilamino)-3-etil-1-azetidini]l}-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[3-(dimetilamino)-3-etil-1-azetidini]l}-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con Ejemplo 176, utilizando dihidrocloruro de 3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina en lugar de dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidini)pirrolidina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺ 486,2.

Ejemplo 212

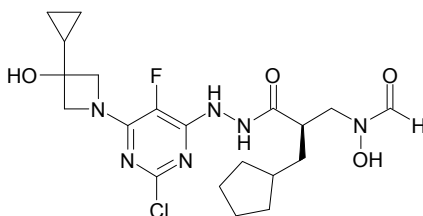
[(2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-(dimetilamino)-3-etil-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida.



- 5 Se preparó ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-(dimetilamino)-3-etil-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando hidrocloreto de 3-etil-*N,N*-dimetil-3-azetidina (Ejemplo 211) en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 498,3.

Ejemplo 213

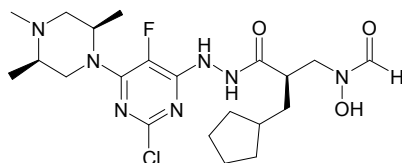
- 10 **[(2*R*)-3-{2-[2-Cloro-6-(3-ciclopropil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**



- 15 Se preparó [(2*R*)-3-{2-[2-cloro-6-(3-ciclopropil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreto de 3-ciclopropil-3-azetidina (Ellsworth, Edmund Lee; Hutchings, Kim Marie; Murphy, Sean Timothy; Powell, Sharon Anne; Sciotti, Richard John; Tran, Tuan Phong. documento WO 2005026146) en lugar de *N*-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 471,0.

Ejemplo 214

- 20 ***N*-[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2*R*,5*R*)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida**



Parte A:

(2*R*,5*R*)-1,2,5-Trimetil-4-(fenilmetil)piperazina

- 25 A una solución de (2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina (preparada de acuerdo con J. Med. Chem. **2006**, 49, 716-726, utilizando *N*-Boc-D-alanina en lugar de *N*-Boc-L-alanina) (667 mg, 3,26 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,367 ml, solución al 37% en agua, 4,89 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (900 mg, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (2*R*,5*R*)-1,2,5-trimetil-4-(fenilmetil)piperazina (680 mg, 96%). LCMS: (M+H)⁺: 219,1.
- 30

Parte B:

(2R,5R)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal hidroclicloruro

5 Se disolvió (2R,5R)-1,2,5-trimetil-4-(fenilmetil)piperazina (680 mg, 3,11 mmol) en 50 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (170 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 6,5 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidroclicloruro de (2R,5R)-1,2,5-trimetilpiperazina (251 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

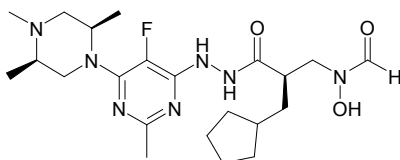
Parte C:

10 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R,5R)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

15 Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2R,5R)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2R,5R)-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidroclicloruro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 215

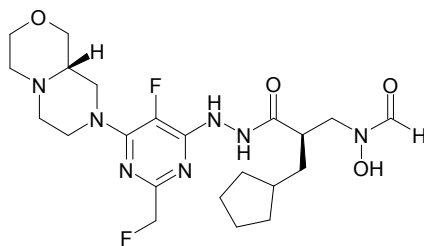
N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,5R)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



20 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2R,5R)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2R,5R)-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidroclicloruro (Ejemplo 214) en lugar de pirrolidina en la Parte A, y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 466,4.

Ejemplo 216

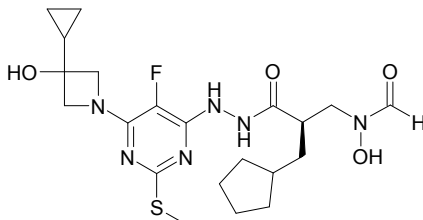
25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-(fluorometil)-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



30 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-(fluorometil)-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando dihidroclicloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (Ejemplo 22) en lugar de pirrolidina, usando 4,6-dicloro-5-fluoro-2-(fluorometil)pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina y usando 3 equivalentes de DIPEA en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 498,3.

Ejemplo 217

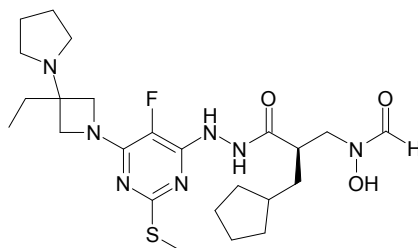
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(3-ciclopropil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(3-ciclopropil-3-hidroxi-1-azetidil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando hidrocloreto de 3-ciclopropil-3-azetidinol (Ellsworth, Edmund Lee; Hutchings, Kim Marie; Murphy, Sean Timothy; Powell, Sharon Anne; Sciotti, Richard John; Tran, Tuan Phong. documento WO 2005026146) en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 483,1.

10 Ejemplo 218

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-etil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



Parte A:

15 Dihidrocloreto de 1-(3-etil-3-azetidil)pirrolidina

Se preparó dihidrocloreto de 1-(3-etil-3-azetidil)pirrolidina de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de dihidrocloreto de 3-etil-N,N-dimetil-3-azetidina (Ejemplo 211), utilizando pirrolidina en lugar de dimetilamina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 155,1.

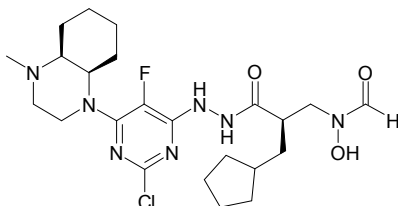
Parte B:

20 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-etil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida

- 25 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[3-etil-3-(1-pirrolidinil)-1-azetidil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando dihidrocloreto de 1-(3-etil-3-azetidil)pirrolidina en lugar de hidrocloreto de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 524,3.

Ejemplo 221

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

(4aR,8aS)-Octahidro-2,3-quinoxalinadiona

5 A una solución de *cis*-1,2-diaminociclohexano (4,8 g, 42 mmol) en dimetoxi etileno (100 ml) se le añadió lentamente oxalato de dietilo (28,5 ml, 210 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y a 100°C durante 2 h. Después de enfriar la suspensión a temperatura ambiente, el precipitado sólido resultante de color blanco se recogió por filtración. El precipitado se lavó con éter dietílico y se secó para producir (4aR,8aS)-octahidro-2,3-quinoxalinadiona (4,6 g, 66%). LCMS: (M+H)⁺: 169,1.

Parte B:

(4aR,8aS)-Decahidroquinoxalina

10 Se añadió en porciones (4aR,8aS)-octahidro-2,3-quinoxalinadiona (4,67 g, 27,8 mmol) a LAH 1 M (111 ml, 111 mmol) en éter dietílico (30 ml). La reacción se dejó calentar a la temperatura de reflujo y se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de H₂O (4,2 ml), NaOH al 15% (4,2 ml) y H₂O (12,6 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con un exceso de EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar (4aR,8aS)-decahidroquinoxalina en forma de un sólido de color blanco (3,6 g, 92%).
15 LCMS: (M+H)⁺: 141,1.

Parte C:

Octahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica, cis)

20 A (4aR,8aS)-decahidroquinoxalina (1,4 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) seguido gota a gota de cloroformiato de bencilo (1,71 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con NaOH 1 N seguido de NH₄Cl ac. sat. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por Combiflash para producir octahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica, cis) (2,32 g, 85%). LCMS: (M+H)⁺: 275,1.

25 Parte D:

(4aS,8aR)-4-Metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo, (4aR,8aS)-4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo

30 A una solución de octahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica) (2,32 g, 8,5 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,76 ml, solución al 37% en agua, 10,2 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (2,7 g, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para producir 2,3 g de 4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (mezcla enantiomérica, cis) (2,3 g), que se separó por LC quiral para producir (4aS,8aR)-4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo y (4aR,8aS)-4-metiloctahidro-1(2H)-
35 quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo. La configuración absoluta se asignó usando dicroísmo circular vibracional *Ab Initio*. LCMS: (M+H)⁺: 289,2.

Parte E:

(4aR,8aS)-1-Metildecahidroquinoxalina, sal hidroc্লoruro

40 Se disolvió (4aS,8aR)-4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (2,7 g, 9,4 mmol) en 140 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (400 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 2 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 19,6 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidroc্লoruro de (4aR,8aS)-1-metildecahidroquinoxalina (2,1 g, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 155,1.

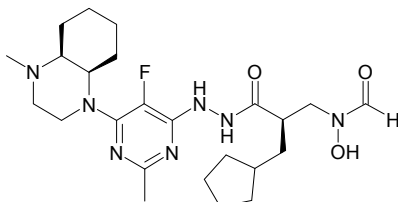
45 Parte F:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

50 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (4aR,8aS)-1-metildecahidroquinoxalina, sal hidroc্লoruro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 512,3.

Ejemplo 222

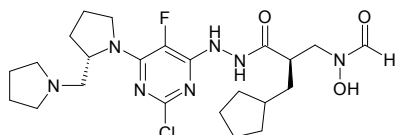
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (4aR,8aS)-1-metildecahidroquinoxalina (para la preparación, véase el Ejemplo 221) en lugar de pirrolidina en la Parte A y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 492,3.

Ejemplo 224

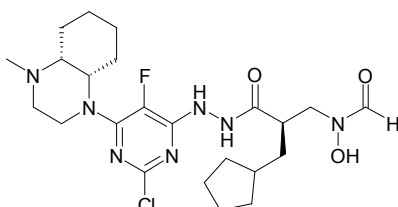
- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando 1-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]pirrolidina disponible en el mercado en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 512,3

Ejemplo 226

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Parte A:

(4aS,8aR)-1-Metildecahidroquinoxalina, sal hidrocioruro

- 25 Se disolvió (4aR,8aS)-4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinacarboxilato de fenilmetilo (Ejemplo 221) (2,58 g, 9,0 mmol) en 120 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (380 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 2 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 19,0 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocioruro de (4aS,8aR)-1-metildecahidroquinoxalina (2,0 g, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 155,1.

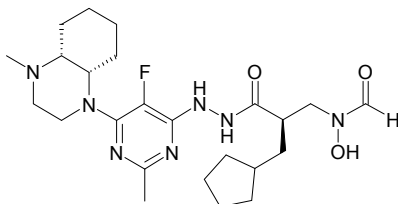
Parte B:

- 30 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (4aS,8aR)-1-metildecahidroquinoxalina, sal hidrocioruro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 512,3.

Ejemplo 227

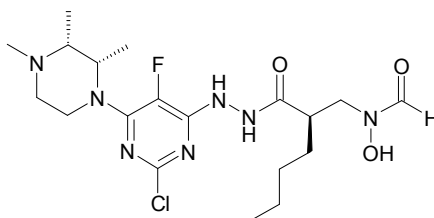
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida



- 5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metiloctahidro-1(2H)-quinoxalinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (4a*S*,8a*R*)-1-metildecahidroquinoxalina, sal hidrocloreto (Ejemplo 226) en lugar de pirrolidina en la Parte A y usando 3 equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 492,3.

Ejemplo 228

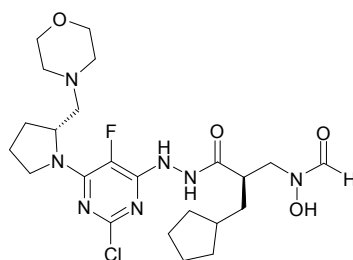
- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando dihidrocloreto de (2*R*,3*S*)-1,2,3-trimetilpiperazina (Ejemplo 175) en lugar de isopropil amina en la Parte A, HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B y ácido (2*R*)-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)hexanoico (Ejemplo 201) en lugar de ácido (2*R*)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺: 460,2,462,1.

Ejemplo 229

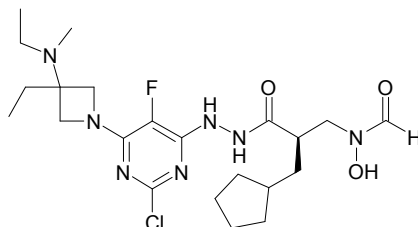
- 20 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2R)-2-(4-morfolinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 25 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2*R*)-2-(4-morfolinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (S)-2-(morfolin-4-ilmetil)-pirrolidina (Bull. Chem. Soc. **1990**, 63, 721 – 727) en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 528,2/530,2.

Ejemplo 230

[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-6-{3-etil-3-[etil(metil)amino]-1-azetidini]l)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



5 Parte A:

Dihidroclo ru ro de *N*,3-dietil-*N*-metil-3-azetidina mina

Se preparó dihidroclo ru ro de *N*,3-dietil-*N*-metil-3-azetidina mina de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de dihidroclo ru ro de 3-etil-*N,N*-dimetil-3-azetidina mina (Ejemplo 211), utilizando *N*-metiletanamina en lugar de dimetilamina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 144,1.

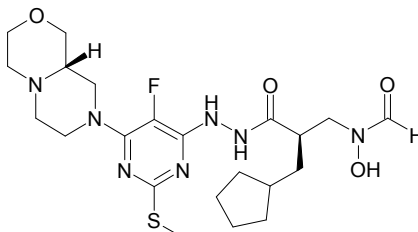
10 Parte B:

[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-6-{3-etil-3-[etil(metil)amino]-1-azetidini]l)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-{3-etil-3-[etil(metil)amino]-1-azetidini]l)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 176, utilizando dihidroclo ru ro de *N*,3-dietil-*N*-metil-3-azetidina mina en lugar de dihidroclo ru ro de 1-(3-metil-3-azetidini]pirrolidina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺ 500,3.

Ejemplo 231

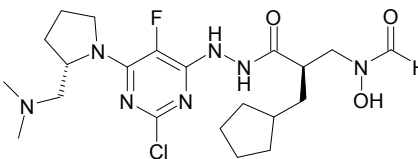
((2*R*)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida



20 Se preparó ((2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(9*aS*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General C, utilizando dihidroclo ru ro de (9*aS*)-octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina (Ejemplo 22) en lugar de hidroclo ru ro de azetidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 512,2.

25 **Ejemplo 232**

[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-6-{(2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

***N,N*-Dimetil-1-(fenilcarbonyl)-L-prolinamida**

5 Se disolvió *N,N*-dimetil-L-prolinamida (2,50 g, 17,58 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (50 ml) y después se añadió bicarbonato sódico sólido (2,95 g, 35,16 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (2,1 ml, 18,45 mmol). Después de agitar durante una noche, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *N,N*-dimetil-1-(fenilcarbonyl)-L-prolinamida (4,502 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 247,2.

Parte B:

***N,N*-Dimetil-1-[(2*S*)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinil]metanamina**

10 Se disolvió *N,N*-dimetil-1-(fenilcarbonyl)-L-prolinamida (4,50 g, 18,269 mmol) en 100 ml de THF, se enfrió a 0°C y después se añadió en porciones LiAlH₄ (1,386 mg, 36,54 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h y después se dejó enfriar a TA. La reacción se interrumpió sucesivamente con H₂O (1,5 ml), NaOH ac. al 15% (1,5 ml) y H₂O (4,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinil]metanamina (3,7305 g, 94%). LCMS: (M+H)⁺: 219,1.

Parte C:

Hidrocloruro de *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]metanamina

20 Se disolvió *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinil]metanamina (3,730 g, 17,08 mmol) en una mezcla de MeOH (100 ml) y HCl 1 N (35 ml, 34,16 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (1.119 g) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloruro de *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]metanamina puro (3,3701 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

Parte D:

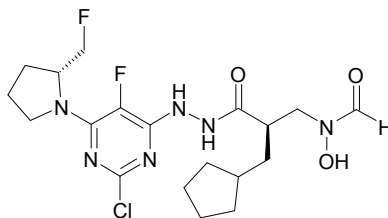
25 **[(2*R*)-3-[2-(2-Cloro-6-[(2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2*R*)-3-[2-(2-cloro-6-[(2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

30 de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloruro de *N,N*-dimetil-1-[(2*S*)-2-pirrolidinil]metanamina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,0.

Ejemplo 234

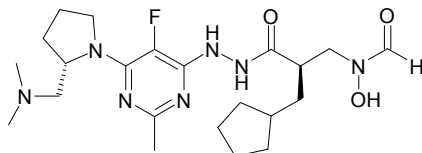
[(2*R*)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2*R*)-2-(fluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



35 Se preparó [(2*R*)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2*R*)-2-(fluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (2*R*)-fluorometilpirrolidina (Bioorg. Med. Chem. Lett. **2007**, 17, 1443–1446) en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 461,1/463,0.

Ejemplo 235

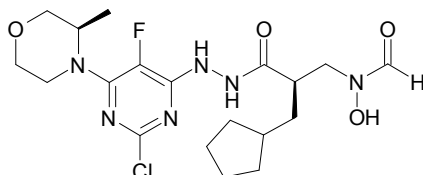
{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(6-{{(2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil}-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida



- 5 Se preparó {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(6-{{(2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil}-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando hidrocloreto de *N,N*-dimetil-1-[(2S)-2-pirrolidinil]metanamina en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 466,2.

Ejemplo 236

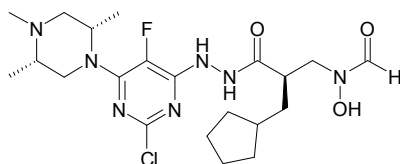
- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se empleó (2R)-2-amino-1-propanol para preparar [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 241.

Ejemplo 237

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S,5S)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



- 20 Parte A:

(2S,5S)-1,2,5-Trimetil-4-(fenilmetil)piperazina

- 25 A una solución de (2S,5S)-2,5-dimetil-1-(fenilmetil)piperazina (J. Med. Chem. **2006**, 49, 716-726) (770 mg, 3,77 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,396 ml, solución al 37% en agua, 5,28 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (959 mg, 4,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (2S,5S)-1,2,5-trimetil-4-(fenilmetil)piperazina (782 mg, 95%). LCMS: (M+H)⁺: 219,1.

Parte B:

(2S,5S)-1,2,3-Trimetilpiperazina, sal hidrocloreto

- 30 Se disolvió (2S,5S)-1,2,5-trimetil-4-(fenilmetil)piperazina (782 mg, 3,58 mmol) en 50 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (200 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 7,5 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocloreto de (2S,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina (715 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.
- 35

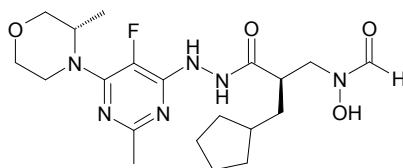
Parte C:

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S,5S)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida

5 Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S,5S)-2,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxi-formamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2S,5S)-1,2,5-trimetilpiperazina, sal hidrocloreto en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

Ejemplo 240

10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxi-formamida**



Parte A:

(3S)-4-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina

15 A una solución de hidrocloreto de (3S)-3-metilmorfolina (0,1591 g, 1,156 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 241) en MeOH (3 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,440 ml, 2,526 mmol) y 4,6-dicloro-5-fluoro-2-metilpirimidina (0,2085 g, 1,152 mmol). La solución se calentó a 140°C con irradiación con microondas durante 30 min y después se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con agua, se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua. A una solución del sólido resultante en dioxano (11 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,210 ml). La mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (3S)-4-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina (0,2148 g, 77% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 242,1.

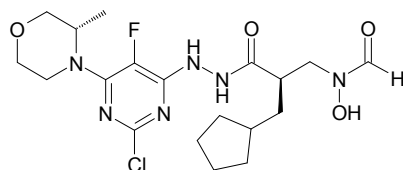
Parte B:

25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxi-formamida**

30 A una solución de (3S)-4-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina (0,2123 g, 0,880 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxil]amino}metil)propanoico, sal N,N-diisopropiletilamina, solvato de isopropanol (327,1 mg, 0,661 mmol), N-metilmorfolina (0,290 ml, 2,64 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,108 g, 0,794 mmol) y EDC (0,152 g, 0,793 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson. A una solución del residuo en MeOH (7 ml) se le añadió Pd al 10%/C (agua al 50%, 88 mg). La mezcla se hidrogenó a presión de globo durante 1 h y después se filtró a través de una membrana PTFE. La solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en EtOAc y se concentró al vacío. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con hexanos para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxi-formamida (0,2326 g, 80% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 439,2.

Ejemplo 241

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxi-formamida



40

Parte A:

(2S)-2-[(Fenilmetil)amino]-1-propanol

5 A una solución de (2S)-2-amino-1-propanol (5,01 g, 66,70 mmol) en tolueno (130 ml) se le añadió benzaldehído (7,08 ml, 70,05 mmol). El matraz se equipó con un purgador Dean-Stark y la solución se calentó a 150°C durante 2 h. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. A una solución a 0°C del residuo en EtOH (130 ml) se le añadieron NaBH₄ (6,31 g, 166,8 mmol) y suficiente cantidad de HCl 4 N en dioxano para ajustar el valor del pH a aprox. 2. La mezcla se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre HCl ac. 1 N (200 ml) y DCM (100 ml). La fase acuosa se lavó con una porción recién preparada de DCM (100 ml) y después se ajustó a un valor de pH >13 con NaOH ac. 6 N. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-[(fenilmetil)amino]-1-propanol (10,52 g, 95%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 166,1.

Parte B:

(5S)-5-Metil-4-(fenilmetil)-3-morfolinona

15 A una solución de (2S)-2-[(fenilmetil)amino]-1-propanol (10,52 g, 63,67 mmol) en THF (65 ml) se le añadió una solución de K₂CO₃ (26,40 g, 191,0 mmol) en agua (65 ml). La mezcla agitada vigorosamente se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (7,10 ml, 89,14 mmol) durante 20 min. La mezcla se agitó durante 1 h y después se ajustó a un valor de pH >13 con NaOH ac. al 50% (aprox. 20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después la mezcla se ajustó a un valor de pH >13 con NaOH ac. al 50% (aprox. 20 ml). La mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante una noche y después se extrajo con DCM (250 ml). La fase orgánica se lavó con HCl ac. 1 N, seguido de agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (5S)-5-metil-4-(fenilmetil)-3-morfolinona (12,74 g, 97%) en forma de un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺: 206,1.

Parte C:

(3S)-3-Metil-4-(fenilmetil)morfolina

25 A una solución a 0°C de (5S)-5-metil-4-(fenilmetil)-3-morfolinona (12,74 g, 62,07 mmol) en tolueno (150 ml) se le añadió gota a gota Red-Al (al 65% p/p en PhMe, 38 ml) mediante un embudo de adición. La solución resultante se calentó a 60°C, se agitó durante 4 h, después se enfrió a 40°C y se agitó durante una noche. Después, la solución se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaOH ac. 1 N (15 ml). La mezcla se diluyó con Et₂O (100 ml) y se lavó con NaOH ac. 1 N (100 ml) seguido de salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (50 ml) para proporcionar (3S)-3-metil-4-(fenilmetil)morfolina (11,33 g, 95%) en forma de un aceite de color rosa pálido. LCMS: (M+H)⁺: 192,2.

Parte D:

Hidrocloreuro de (3S)-3-metilmorfolina

35 A una solución de (3S)-3-metil-4-(fenilmetil)morfolina (11,33 g, 59,24 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadieron HCl ac. 6 N (9,9 ml, 59,4 mmol) y Pd al 10%/C (agua al 50%, 1,13 g). La suspensión se hidrogenó a presión de globo durante una noche y después se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La solución de color amarillo resultante se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con MeOH (4 x 150 ml) para producir hidrocloreuro de (3S)-3-metilmorfolina (8,17 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó a alto vacío. LCMS: (M+H)⁺: 102,2.

Parte E:

2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo)

45 A una solución de hidrocloreuro de (3S)-3-metilmorfolina (0,2059 g, 1,496 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadieron 2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,7451 g, 1,498 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,575 ml, 3,301 mmol). La solución se agitó durante una noche y después se diluyó con Et₂O (150 ml). La mezcla se lavó con agua (2 x 50 ml) y la fase acuosa combinada se extrajo con una porción recién preparada de Et₂O (50 ml). Esta capa de Et₂O se lavó con una porción recién preparada de agua (50 ml) y la fase orgánica combinada se diluyó con DCM (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con EtOAc. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con hexanos. El sobrenadante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc de 0% a 100% en hexanos; Et₃N al 1%). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con hexanos y se combinó con la primera extracción de sólido para dar 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,6610 g, 79%) en

forma de un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)⁺: 562,2.

Parte F:

Dihidrocloruro de (3S)-4-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina

5 A una solución de 2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1,1,2-hidrazinatricarboxilato de tris(1,1-dimetiletilo) (0,6552 g, 1,166 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió HCl 2 N en Et₂O (12 ml, 24 mmol). La solución se agitó durante 2 días y la mezcla resultante se concentró al vacío. El sólido se trituró con Et₂O y se recogió por filtración al vacío para producir dihidrocloruro de (3S)-4-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina (0,2543 g, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)⁺: 262,0.

Parte G:

10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida**

15 A una solución de dihidrocloruro de (3S)-4-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-3-metilmorfolina (251,5 mg, 0,752 mmol) en DMF (6 ml) se le añadieron ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico, sal N,N-diisopropiletilamina, solvato de isopropanol (306,1 mg, 0,619 mmol), N-metilmorfolina (0,410 ml, 3,73 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,101 g, 0,742 mmol) y EDC (0,142 g, 0,741 mmol). La solución se dejó en agitación durante una noche y después se purificó directamente por RPLC Gilson para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (314,6 mg, 93%) en forma de una espuma de color naranja. LCMS: (M+H)⁺: 549,2.

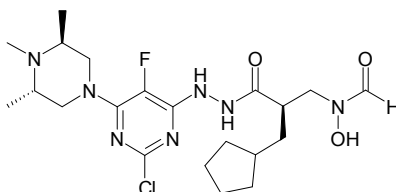
Parte H:

20 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

25 A una solución de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil][(fenilmetil)oxi]formamida (309,1 mg, 0,563 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió Pd(OH)₂ al 20%/C (agua al 50%, 62 mg). La suspensión se hidrogenó durante 1 h y después se filtró a través de una membrana PTFE. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó por RPLC Gilson para dar [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (94,0 mg, 36%) en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en EtOAc-Et₂O. LCMS: (M+H)⁺: 459,1.

Ejemplo 242

30 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**



Parte A:

(3S,5S)-3,5-Dimetil-2-piperazinona

35 Una mezcla de N-[(1S)-2-[bis(fenilmetil)amino]-1-metiletilo]-L-alaninato de metilo (J. Org. Chem. **1995**, 60, 4177-4183) (2,156 g, 6,33 mmol), ácido clorhídrico concentrado al 37% (0,805 ml), paladio al 5% sobre carbono (0,863 g) y EtOH (40 ml) se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con MeOH y CH₂Cl₂. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en EtOH (55 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,344 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1, CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar N-[(1S)-1-metil-2-[(fenilmetil)amino]etil]-L-alaninato de metilo (685 mg, 50%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1. La capa acuosa restante se extrajo adicionalmente dos veces con isopropanol al 40% en CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir (3S,5S)-3,5-dimetil-2-piperazinona (306 mg, 38%).
45 LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

Parte B:

(3S,5S)-3,4,5-Trimetil-2-piperazinona

5 A una solución de (3S,5S)-3,5-dimetil-2-piperazinona en metanol (12 ml) a temperatura ambiente se le añadió formaldehído (0,345 ml, solución al 37% en agua, 4,6 mmol) seguido de borohidruro sódico (261 mg, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. La capa acuosa se extrajo de nuevo tres veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (3S,5S)-3,4,5-trimetil-2-piperazinona (128 mg, 39%). LCMS: (M+H)⁺: 143,1.

Parte C:

10 **(2S,6S)-1,2,6-Trimetilpiperazina, sal hidrocloreuro**

Se añadió gota a gota LAH 1 M en THF (3 ml, 3 mmol) a (3S,5S)-3,4,5-trimetil-2-piperazinona (123 mg, 0,86 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 40 min y a la temperatura de reflujo durante 5 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de H₂O (0,114 ml), NaOH al 15% (0,114 ml) y H₂O (0,342 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h y los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con un exceso de THF. A los filtrados combinados se les añadieron 1,8 ml de HCl 1 N, seguido de concentración a presión reducida para proporcionar la sal hidrocloreuro de (2S,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina (162 mg, 93%). LCMS: (M+H)⁺: 129,1.

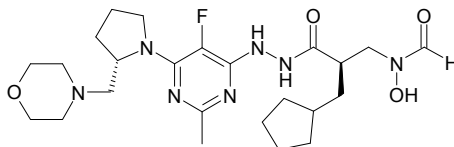
Parte D:

20 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(3S,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(3S,5S)-3,4,5-trimetil-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2S,6S)-1,2,6-trimetilpiperazina, sal hidrocloreuro en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 486,1.

25 **Ejemplo 243**

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(2S)-2-(4-morfolinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

30 **Hidrocloreuro de 4-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]morfolina**

Se preparó hidrocloreuro de 4-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]morfolina de acuerdo con el Ejemplo 264, Parte A a Parte C, utilizando morfolina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 171,1.

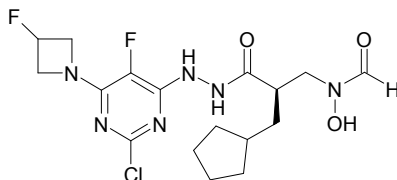
Parte B:

4-[(2S)-1-(5-Fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-2-pirrolidinil]metil}morfolina

35 Se preparó 4-[(2S)-1-(5-fluoro-6-hidrazino-2-metil-4-pirimidinil)-2-pirrolidinil]metil}morfolina de una manera similar al Ejemplo 210, Parte E y Parte F, utilizando hidrocloreuro de 4-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]morfolina en lugar de hidrocloreuro de 1-{1-[(2S)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina en la Parte E. LCMS: (M+H)⁺: 508,2.

Ejemplo 244

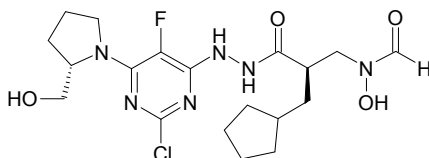
[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(3-fluoro-1-azetidini)]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(3-fluoro-1-azetidini)]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina (Hulin, Bernard; Piotrowski, David W. documento US 2005256310) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 433,0.

Ejemplo 245

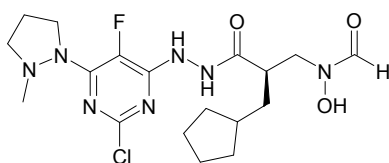
- 10 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (2S)-2-pirrolidinilmetanol disponible en el mercado en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 459,1.

Ejemplo 246

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2-metil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Parte A:

3-Oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 25 A una mezcla de hidrocloreuro de 3-pirazolidinona (3,84 g, 31,33 mmol) en agua (50 ml) y dioxano (10 ml) se le añadió lentamente carbonato sódico (6,64 g, 62,66 mmol), seguido de una solución de dicarbonato de bis(1,1-dimetiletilo) en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 3-oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,00 g, 68,6%). LCMS: (M+H)⁺ 186,9.

Parte B:

2-Metil-3-oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 30 A una mezcla de 3-oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,00 g, 5,37 mmol) y carbonato potásico (0,89 g, 6,44 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió yodometano (2 M en MTBE, 3,22 ml, 6,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/hexanos (1:1, 150 ml), se lavó con agua (5 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 2-metil-3-oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,57 g, 53,0%). LCMS: (M+H)⁺ 201,0.

Parte C:

2-Metil-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 A una solución de 2-metil-3-oxo-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,98 g, 4,89 mmol) en diclorometano seco se le añadió complejo de borano y sulfuro de dimetilo (1,16 ml, 12,24 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. El análisis por LCMS indicó que aún quedaba ~40% de material de partida. Se añadió otra porción de complejo de borano y sulfuro de dimetilo (0,5 ml, 5,28 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota metanol hasta que cesó el burbujeo. Después, se añadió agua (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró a sequedad al vacío. El residuo se recogió en agua (30 ml) y diclorometano (45 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (45 ml). La solución orgánica combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 2-metil-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,48 g, 52,7%). LCMS: (2M+H)⁺ 372,9.

Parte D:

Hidrocloruro de 1-metilpirazolidina

15 Una solución de 2-metil-1-pirazolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,48 g, 2,58 mmol) en HCl 4 N en dioxano (5 ml) se agitó a ta durante una noche. El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. La retirada de los volátiles al vacío produjo hidrocloruro de 1-metilpirazolidina (0,41 g, suponiendo 77% de pureza) en forma de un sólido de color blanco.

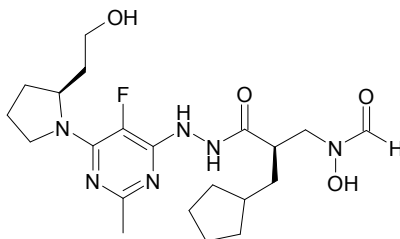
Parte E:

20 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2-metil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(2-metil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 176, utilizando hidrocloruro de 1-metilpirazolidina en lugar de dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺ 444,1.

Ejemplo 247

25 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(2-hidroxietyl)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

2-[(2S)-2-Pirrolidinil]etanol

30 Se preparó 2-[(2S)-2-pirrolidinil]etanol de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (documento WO 9748681, 1997), utilizando (S)-2-pirrolidina metanol en lugar del enantiómero (R).

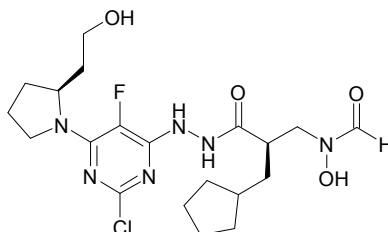
Parte B:

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(2-hidroxietyl)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

35 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(2-hidroxietyl)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando 2-[(2S)-2-pirrolidinil]etanol en lugar de pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 453,1.

Ejemplo 248

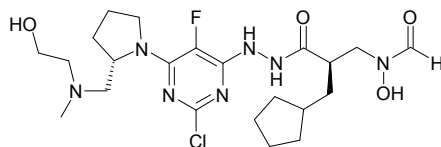
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(2-hidroxi-etil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando 2-[(2S)-2-pirrolidinil]etanol (Ejemplo 247) en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 473,1/475,2.

Ejemplo 249

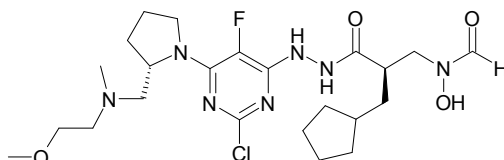
- 10 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]metil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 15 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]metil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 264, utilizando 2-(metilamino)etanol disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 517,0.

Ejemplo 250

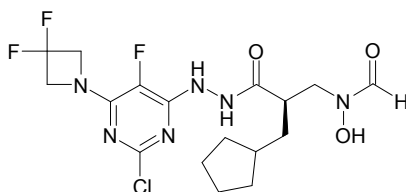
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-((metil[2-(metiloxi)etil]amino)metil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 20 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-((metil[2-(metiloxi)etil]amino)metil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 264, utilizando N-metil-2-(metiloxi)etanamina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 530,1.

Ejemplo 251

- 25 **[(2R)-3-(2-[2-Cloro-6-(3,3-difluoro-1-azetidini)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

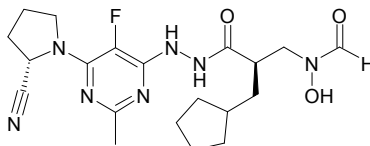


- 30 Se preparó [(2R)-3-(2-[2-cloro-6-(3,3-difluoro-1-azetidini)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 176, utilizando hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (Carling, William Robert; Mitchinson, Andrew; Russell, Michael Geoffrey Neil; Street, Leslie Joseph. documento WO

2000047582) en lugar de dihidrocloruro de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺ 450,9.

Ejemplo 252

[(2R)-3-(2-{6-[(2S)-2-Ciano-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

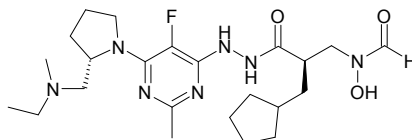


5

Se preparó [(2R)-3-(2-{6-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General F, utilizando hidrocloreuro de (2S)-2-pirrolidinacarbonitrilo disponible en el mercado en lugar de 3-pirrolina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 434,1.

Ejemplo 253

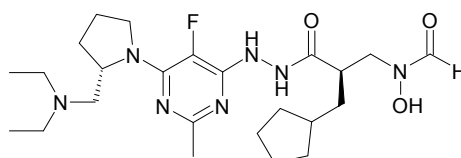
10 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-[6-((2S)-2-{etil(metil)amino}metil)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino]-3-oxopropil)hidroxiformamida**



15 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-[6-((2S)-2-{etil(metil)amino}metil)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil)hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 243, utilizando etil(metil)amina disponible en el mercado en lugar de morfolina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 480,3.

Ejemplo 254

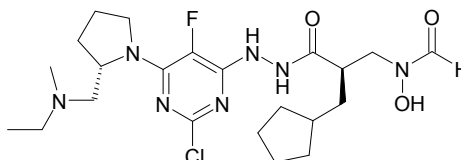
{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-[6-((2S)-2-[(dietilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino]-3-oxopropil}hidroxiformamida



20 Se preparó {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-[6-((2S)-2-[(dietilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil}hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 243, utilizando dietilamina disponible en el mercado en lugar de morfolina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 494,4.

Ejemplo 255

25 **[(2R)-3-[2-[2-Cloro-6-((2S)-2-{etil(metil)amino}metil)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

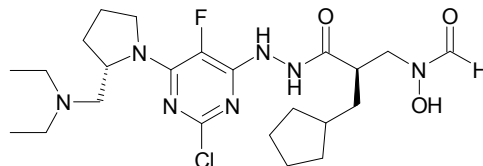


Se preparó [(2R)-3-[2-[2-cloro-6-((2S)-2-{etil(metil)amino}metil)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 197, utilizando etil(metil)amina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,1.

30

Ejemplo 256

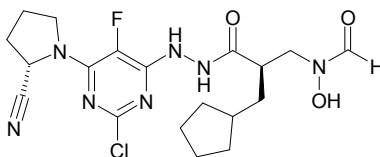
[(2R)-3-[2-(2-Cloro-6-[(2S)-2-[(dietilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-[2-(2-cloro-6-[(2S)-2-[(dietilamino)metil]-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 264, utilizando dietilamina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 514,0.

Ejemplo 257

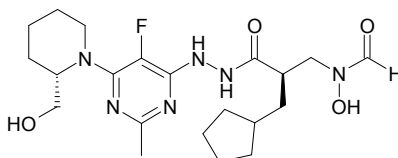
- 10 **[(2R)-3-[2-(2-Cloro-6-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó [(2R)-3-[2-(2-cloro-6-[(2S)-2-ciano-1-pirrolidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreto de (2S)-2-pirrolidinacarbonitrilo disponible en el mercado en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 454,0.

Ejemplo 258

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-[5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

20 (2S)-2-(Hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo

- Se enfrió ácido (2S)-1-[[[(fenilmetil)oxi]carbonil]-2-piperidinacarboxílico (1,0 g, 3,798 mmol) en THF (5 ml) a -18°C y se añadió complejo de borano-THF (3,798 ml, 3,798 mmol) durante 10 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante una noche, después se enfrió a 0°C y se añadió agua (4 ml), seguido de K₂CO₃ (1,4 g). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-(hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (815 mg, 86%). LCMS: (M+H)⁺: 250,2.

Parte B

Hidrocloreto del ácido (2S)-2-piperidinacarboxílico

- Se disolvió (2S)-2-(hidroximetil)-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (815 mg, 3,26 mmol) en una mezcla de MeOH (30 ml) y HCl 1 N (7,19 ml, 7,19 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (225 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(3-pirrolidinil)-2-propanamina puro (492 mg, 99%). LCMS: (M+H)⁺: 116,1

35

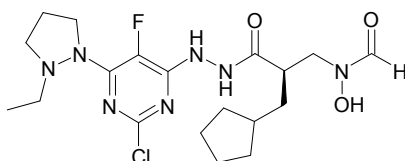
Parte C

[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida

5 Se preparó [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 210, Parte E y Parte F, utilizando hidrocloreto de *N,N*-dimetil-2-(3-pirrolidinil)-2-propanamina en lugar de hidrocloreto de 1-{1-[(2S)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina en la Parte E. LCMS: (M+H)⁺: 453,3.

Ejemplo 259

10 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2-etil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**



Parte A:

Hidrocloreto de 1-etilpirazolidina

15 Se preparó hidrocloreto de 1-etilpirazolidina de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de hidrocloreto de 1-metilpirazolidina (Ejemplo 246), utilizando yodoetano en lugar de yodometano en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺ 102,2.

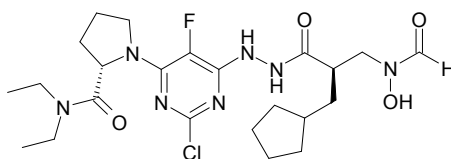
Parte B:

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2-etil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

20 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(2-etil-1-pirazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 176, utilizando hidrocloreto de 1-etilpirazolidina en lugar de dihidrocloreto de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte C. LCMS: (M+H)⁺ 458,3.

Ejemplo 260

25 **1-{2-Cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-*N,N*-dimetil-L-prolinamida**



Parte A:

***N,N*-Dietil-1-(fenilmetil)-L-prolinamida**

30 Se preparó *N,N*-dietil-1-(fenilmetil)-L-prolinamida de una manera similar al Ejemplo 210, Parte A a Parte B, utilizando dimetil amina disponible en el mercado en lugar de pirrolidina en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 261,1.

Parte B:

Hidrocloreto de *N,N*-dietil-L-prolinamida

35 Se disolvió *N,N*-dietil-1-(fenilmetil)-L-prolinamida (1,603 g, 6,156 mmol) en una mezcla de MeOH (50 ml) y HCl 1 N (14 ml, 14 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (480 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de *N,N*-dietil-L-prolinamida puro (1,658 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 171,1.

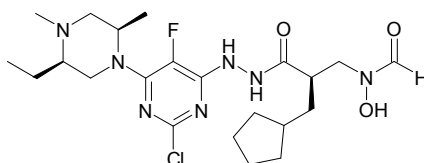
Parte C:

1-{2-Cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil]-N,N-dimetil-L-prolinamida

5 Se preparó 1-{2-cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-[[formil(hidroxi)amino]metil]propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil]-N,N-dimetil-L-prolinamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de N,N-dietil-L-prolinamida en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 528,3.

Ejemplo 261

N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R,5R)-5-etil-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida



10

Parte A:

(2R,5R)-2-Etil-1,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina

15 A una solución de (2R,5R)-5-etil-2-metil-1-(fenilmetil)piperazina (preparada de acuerdo con los procedimientos de J. Med. Chem. **2006**, 49, 716-726, utilizando ácido Boc-D-2-aminobutírico en lugar de N-Boc-L-alanina) (902 mg, 4,13 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C se le añadió formaldehído (0,435 ml, solución al 37% en agua, 5,78 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (1050 mg, 4,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h antes de diluirse con diclorometano y se lavó con una solución 1 N de NaOH. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir (2R,5R)-2-etil-1,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina (875 mg, 91%). LCMS: (M+H)⁺: 233,3.

20 Parte B:

(2R,5R)-2-Etil-1,5-dimetilpiperazina, sal hidrocloreto

25 Se disolvió (2R,5R)-2-etil-1,5-dimetil-4-(fenilmetil)piperazina (873 mg, 3,76 mmol) en 50 ml de MeOH, se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (175 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante aproximadamente 3 h. Después, el contenido se desgasificó y se filtró a través de Celite y la capa de Celite se lavó con DCM y MeOH. Después de añadir 7,9 ml de HCl 1 N, el filtrado resultante se concentró al vacío para proporcionar la sal hidrocloreto de (2R,5R)-2-etil-1,5-dimetilpiperazina (800 mg, 100%). LCMS: (M+H)⁺: 143,1.

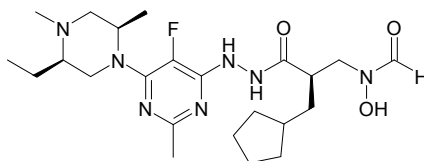
Parte C:

30 **N-[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R,5R)-5-etil-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida**

Se preparó N-[(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(2R,5R)-5-etil-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General G, utilizando (2R,5R)-2-etil-1,5-dimetilpiperazina, sal hidrocloreto en lugar de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, dihidrobromuro en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 500,3.

35 **Ejemplo 262**

N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R,5R)-5-etil-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida.

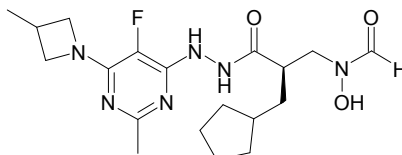


40 Se preparó N-[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(2R,5R)-5-etil-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General A, utilizando (2R,5R)-2-etil-1,5-dimetilpiperazina, sal hidrocloreto (Ejemplo 261) en lugar de pirrolidina en la Parte A y usando 3

equivalentes de DIPEA. LCMS: (M+H)⁺: 480,1.

Ejemplo 263

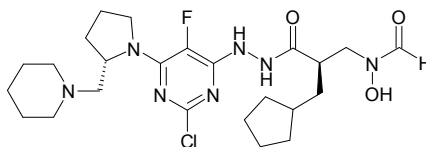
((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(3-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida.



5 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(3-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 182, utilizando hidrocloreto de 3-metilazetidina (Journal of Heterocyclic Chemistry, **1971**, 8, 961-6) en lugar de dihidrocloreto de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 409,1.

10 Ejemplo 264

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(1-piperidinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



Parte A:

15 (2S)-1-(Fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)piperidina

Se disolvieron hidrocloreto de 1-(fenilmetil)-L-prolina (2,0 g, 8,247 mmol) y HOBt (1,34 g, 9,928 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y a esta solución se le añadieron 4-metilmorfolina (2,72 ml, 24,822 mmol), piperidina (0,981 ml, 9,929 mmol) y EDCI (1,906 g, 9,928 mmol). Después de agitar durante una noche, la solución se lavó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar (2S)-1-(fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)piperidina (0,901 g, 40%). LCMS: (M+H)⁺: 273,1.

Parte B:

1-[[[(2S)-1-(Fenilmetil)-2-pirrolidinil]metil]piperidina

25 Se disolvió (2S)-1-(fenilmetil)-2-(1-pirrolidinilcarbonil)piperidina (901 mg, 3,307 mmol) en 20 ml de THF, se enfrió a 0°C y después se añadió en porciones LiAlH₄ (251 mg, 6,615 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h y después se dejó enfriar a TA. La reacción se interrumpió sucesivamente con H₂O (2 ml), NaOH ac. al 15% (0,300 ml) y H₂O (0,900 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los contenidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1-[[[(2S)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinil]metil]piperidina (710 mg, 83%).

Parte C:

30 Hidrocloreto de 1-[[[(2S)-2-pirrolidinilmetil]piperidina

35 Se disolvió 1-[[[(2S)-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinil]metil]piperidina (710 mg, 2,747 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y HCl 1 N (6 ml, 6,044 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (213 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de 1-[[[(2S)-2-pirrolidinilmetil]piperidina puro (692 mg, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 169,2.

Parte D:

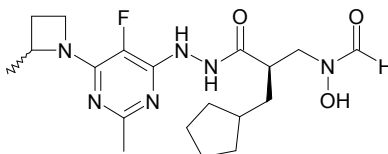
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(1-piperidinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

40 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(1-piperidinilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de

1-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]piperidina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 581,4.

Ejemplo 265

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(2-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)

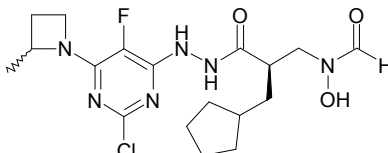


5

Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(2-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida en forma de una mezcla de diastereómeros de una manera similar al Ejemplo 182, utilizando hidrocloreuro de 2-metilazetidina (J. Org. Chem. 1961, 26, 138-144) en lugar de dihidrocloreuro de 1-(3-metil-3-azetidil)pirrolidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 409,2.

10 Ejemplo 266

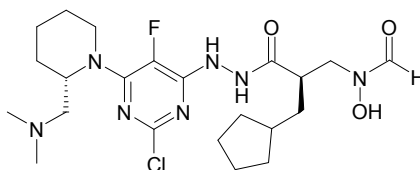
[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(2-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida (mezcla de diastereómeros)



15 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-(2-metil-1-azetidil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de una mezcla de diastereómeros de acuerdo con el Procedimiento General D, utilizando hidrocloreuro de 2-metilazetidina (J. Org. Chem. 1961, 26, 138-144) en lugar de N-metilpiperazina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺ 429,1.

Ejemplo 267

20 **[(2R)-3-{2-[2-Cloro-6-((2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-piperidinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Parte A:

(2S)-2-[(Dimetilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo

25 Se disolvieron ácido (2S)-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-2-piperidinacarboxílico (2,0 g, 7,595 mmol) y HOBt (1,231 g, 9,114 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y se añadieron 4-metilmorfolina (2,5 ml, 22,78 mmol), una solución 2,0 M de dimetil amina en THF (4,55 ml, 9,114 mmol) y EDCI (1,750 g, 9,114 mmol). Esta solución se agitó durante una noche y después se lavó con HCl 1 N (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar (2S)-2-[(dimetilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (1,919 g, 87%). LCMS: (M+H)⁺: 291,1.

30

Parte B:

Hidrocloreuro de (2S)-N,N-dimetil-2-piperidinacarboxamida

35 Se disolvió (2S)-2-[(dimetilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (1,918 g, 6,609 mmol) en una mezcla de MeOH (40 ml) y HCl 1 N (14,53 ml, 14,53 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (575 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreuro de (2S)-N,N-dimetil-2-

35

piperidinacarboxamida puro (1,483 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 157,2.

Parte C:

(2S)-N,N-Dimetil-1-(fenilcarbonil)-2-piperidinacarboxamida

5 Se disolvió hidrocloreto de (2S)-N,N-dimetil-2-piperidinacarboxamida (880 mg, 4,567 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (15 ml) y agua (15 ml) y después se añadió bicarbonato sódico sólido (1,534 g, 18,268 mmol), seguido de cloruro de benzoilo (0,556 ml, 4,795 mmol). Después de agitar durante una noche, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CombiFlash, metanol al 0-10%/diclorometano) para proporcionar (2S)-N,N-dimetil-1-(fenilcarbonil)-2-piperidinacarboxamida (883 mg, 74%).
10 LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

Parte D:

N,N-Dimetil-1-[(2S)-1-(fenilmetil)-2-piperidinil]metanamina

15 Se disolvió (2S)-N,N-dimetil-1-(fenilcarbonil)-2-piperidinacarboxamida (883 mg, 3,396 mmol) en 20 ml de THF, se enfrió a 0°C y después se añadió en porciones LiAlH₄ (1,386 mg, 36,54 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 h y después se dejó enfriar a TA. La reacción se interrumpió sucesivamente con H₂O (2 ml), NaOH ac. al 15% (1,0 ml) y H₂O (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El contenido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar N,N-dimetil-1-[(2S)-1-(fenilmetil)-2-piperidinil]metanamina (590 mg, 75%).
LCMS: (M+H)⁺: 233,1.

Parte E:

20 **Hidrocloreto de N,N-dimetil-1-[(2S)-2-piperidinil]metanamina**

Se disolvió N,N-dimetil-1-[(2S)-1-(fenilmetil)-2-piperidinil]metanamina (590 mg, 2,539 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y HCl 1 N (5,5 ml, 5,5 mmol), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (117 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de N,N-dimetil-1-[(2S)-2-piperidinil]metanamina puro (425 mg, 78%).
25 LCMS: (M+H)⁺: no detectado.

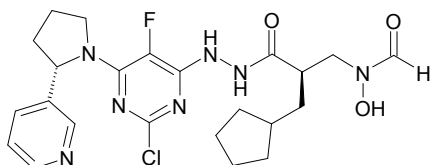
Parte F:

[(2R)-3-[2-(2-Cloro-6-[(2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-piperidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

30 Se preparó [(2R)-3-[2-(2-cloro-6-[(2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-piperidinil]-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando hidrocloreto de N,N-dimetil-1-[(2S)-2-piperidinil]metanamina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 501,1.

Ejemplo 268

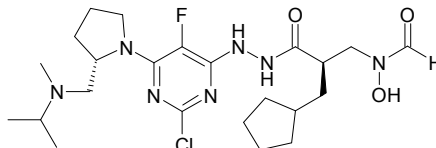
35 **[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-fenil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida**



40 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-fenil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (S)-nornicotina (J. Org. Chem. **2001**, 66, 6305-6312) en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 506,2/508,2.

Ejemplo 269

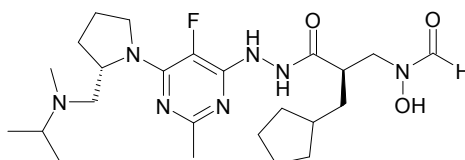
[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-{[metil(1-metiletil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 5 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-{[metil(1-metiletil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 264, utilizando metil(1-metiletil)amina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 514,3.

Ejemplo 270

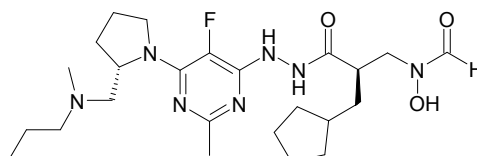
10 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-{[metil(1-metiletil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**



Se preparó {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(6-((2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-pirrolidinil)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 243, utilizando metil(1-metiletil)amina disponible en el mercado en lugar de morfolina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 494,2.

Ejemplo 271

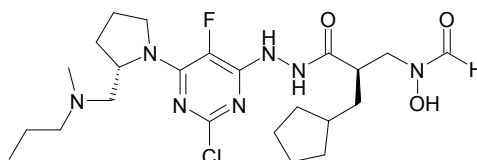
15 **[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-{[metil(propil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida**



- 20 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-((2S)-2-{[metil(propil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 243, utilizando N-metil-1-propanamina disponible en el mercado en lugar de morfolina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 494,4.

Ejemplo 272

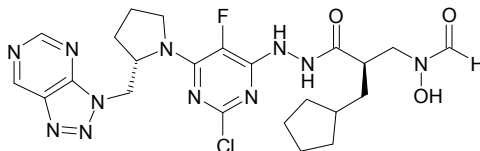
[(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-{[metil(propil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



- 25 Se preparó [(2R)-3-{2-[2-cloro-5-fluoro-6-((2S)-2-{[metil(propil)amino]metil}-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 264, utilizando N-metil-1-propanamina disponible en el mercado en lugar de piperidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 514,3.

Ejemplo 274

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



5 Parte A:

(2S)-2-([2-Cloro-5-(dihidroxiamino)-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvieron 2,4-dicloro-5-(dihidroxiamino)pirimidina (2,5 g, 12,75 mmol), (2S)-2-(aminometil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,277 g, 6,38 mmol) y DIEA (1,114 ml, 6,38 mmol) en DCM (75 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y, cuando la reacción se completó tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la solución se concentró al vacío. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, acetato de etilo al 0-100%/hexanos) para proporcionar (2S)-2-([2-cloro-5-(dihidroxiamino)-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,6362 g, 71%). LCMS: (M+H)⁺: 357,8.

Parte B:

(2S)-2-([5-Amino-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 Se disolvió (2S)-2-([2-cloro-5-(dihidroxiamino)-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,064 g, 5,74 mmol) en MeOH (40 ml), se desgasificó y se puso en una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (619 mg) y el contenido se desgasificó minuciosamente y se puso en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, el contenido se desgasificó y el Pd/C se retiró por filtración a través de un filtro de fibra de vidrio, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-([5-amino-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo puro (1,589 g, 94%). LCMS: (M+H)⁺: 294,1.

Parte C:

(2S)-2-(3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 Se disolvieron (2S)-2-([5-amino-4-pirimidinil]amino)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,6633 g, 5,67 mmol) y nitrito sódico (469 mg, 6,80 mmol) en una mezcla de ácido acético (5 ml) y agua (8 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 h. La solución se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,98 g, >99%). LCMS: (M+H)⁺: 305,2.

Parte D:

3-[(2S)-2-Pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina

30 Se disolvió (2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,98 g, 6,54 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (2,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Cuando la reacción se completó tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con NaOH ac. 1 N (30 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 3-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (758 mg, 57%). LCMS: (M+H)⁺: 205,1.

Parte E:

2,4-Dicloro-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina

40 A hidrazina monohidrato (289 µl, 5,96 mmol) y trietilamina (830 µl, 5,96 mmol) en MeOH (15 ml) se les añadió una solución de 2,4,6-tricloro-5-fluoropirimidina (1,0 g, 4,96 mmol) en MeOH (15 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Cuando la reacción se completó tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la solución se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar 2,4-dicloro-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina (358 mg, 32%). LCMS: (M+H)⁺: 196,9.

Parte F:

{(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida

5 Se disolvieron 2,4-dicloro-5-fluoro-6-hidrazinopirimidina (358 mg, 1,817 mmol), ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (746 mg, 1,508 mmol) y HOAt (247 mg, 1,817 mmol) en 15 ml de DMF. Se añadió NMM (0,798 ml, 7,27 mmol), seguido de EDC (348 mg, 1,817 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por RP-HPLC para proporcionar {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida (442 mg, 50%). LCMS: (M+H)⁺: 483,6.

10 Parte G:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida

15 Se disolvieron {(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-(2,6-dicloro-5-fluoro-4-pirimidinil)hidrazino]-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida (136 mg, 0,278 mmol) y 3-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina (63 mg, 0,308 mmol) en DMSO (5 ml), después se añadió DIEA (59 µl, 0,308 mmol) y la solución se calentó a 65 °C durante una noche. Cuando la reacción se completó tal como se determinó mediante análisis por LCMS, la solución se concentró al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida (43 mg, 21%). LCMS: (M+H)⁺: 651,6.

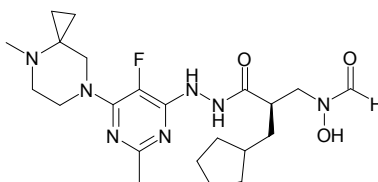
20 Parte H:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

25 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, Parte D, utilizando [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida en lugar de [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil}[(fenilmetil)oxi]formamida en la Parte D. LCMS: (M+H)⁺: 562,2.

Ejemplo 275

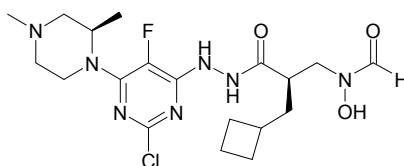
30 **((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-[2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino]-3-oxopropil]hidroxiformamida**



35 Se preparó ((2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-[2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]oct-7-il)-4-pirimidinil]hidrazino]-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 210, Parte E y Parte F, utilizando dihidrocloruro de 4-metil-4,7-diazaespiro[2.5]octano (Ejemplo 172) en lugar de hidrocloreuro de 1-{1-[(2S)-2-pirrolidinil]ciclopropil}pirrolidina en la Parte E. LCMS: (M+H)⁺: 463,8.

Ejemplo 276

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclobutilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



40

Parte A:

Ácido (2R)-3-ciclobutil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico

Puede prepararse ácido (2R)-3-ciclobutil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico de una manera similar al Intermedio A, utilizando bromometil ciclobutano en lugar de cloruro de 3-ciclopentilpropionilo en la Parte A.

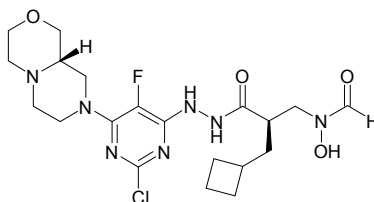
5 Parte B:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclobutilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

10 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclobutilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 63, utilizando ácido (2R)-3-ciclobutil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico en lugar de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico en la Parte F. LCMS: (M+H)⁺: 457,6.

Ejemplo 277

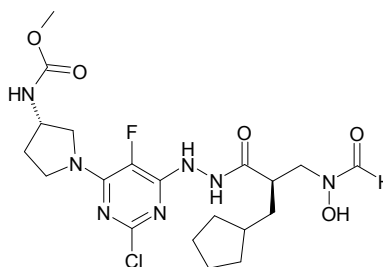
[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclobutilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



15 Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclobutilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de una manera similar al Ejemplo 64, utilizando ácido (2R)-3-ciclobutil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico (Ejemplo 281) en lugar de ácido (2R)-3-ciclopentil-2-({formil[(fenilmetil)oxi]amino}metil)propanoico en la Parte F. LCMS: (M+H)⁺: 465,8.

20 **Ejemplo 278**

((3S)-1-{2-Cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-({formil(hidroxi)amino}metil)propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-3-pirrolidinil)carbamato de metilo



Parte A:

25 **(3S)-3-[(Metiloxi)carbonil]amino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo**

30 Se disolvió bicarbonato sódico (2,073 g, 24,68 mmol) en una mezcla de agua (20,00 ml) y DCM (20 ml) y se añadió (3S)-3-amino-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (2,88 g, 11,22 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (0,953 ml, 12,34 mmol). Esta mezcla se agitó durante 6 h. Después, la mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Después, el material residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexano) produciendo (3S)-3-[(metiloxi)carbonil]amino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (2 g, 64%) en forma de un aceite transparente. LCMS: (M+H)⁺: 278,9.

Parte B:

(3S)-3-Pirrolidinilcarbamato de metilo

35 Se disolvió (3S)-3-[(metiloxi)carbonil]amino]-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (2,00 g, 7,19 mmol) en metanol desgasificado (20 ml) y se añadió Pd/C (0,4 g, 0,376 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó de

nuevo con hidrógeno mediante un globo. La reacción se agitó durante 2 h, tiempo después del cual el catalizador se retiró por filtración a través de Celite. La evaporación del disolvente produjo (3S)-3-pirrolidinilcarbamato de metilo (0,99 g, 76%) en forma de un aceite transparente.

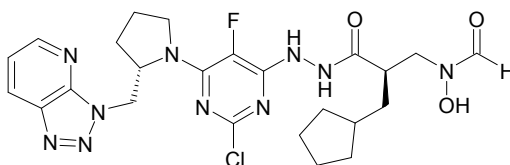
Parte C:

5 **((3S)-1-{2-Cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-{formil(hidroxi)amino]metil}propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-3-pirrolidinil)carbamato de metilo**

Se preparó ((3S)-1-{2-cloro-6-[2-((2R)-3-ciclopentil-2-{formil(hidroxi)amino]metil}propanoil)hidrazino]-5-fluoro-4-pirimidinil}-3-pirrolidinil)carbamato de metilo de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando (3S)-3-pirrolidinilcarbamato de metilo en lugar de isopropil amina en la Parte A y HCl 2,0 M en éter con DCM como disolvente en la Parte B. LCMS: (M+H)⁺: 502,2/504,1.

Ejemplo 279

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida



15 Parte A:

3-[(2S)-2-Pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina

Se preparó 3-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina de una manera similar al Ejemplo 279, Parte A a Parte D, utilizando 2-cloro-3-(dihidroxiamino)piridina disponible en el mercado en lugar de 2,4-dicloro-5-(dihidroxiamino)pirimidina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 204,1.

20 Parte B:

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida

Se preparó [(2R)-3-(2-{2-cloro-5-fluoro-6-[(2S)-2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida de acuerdo con el Procedimiento General E, utilizando 3-[(2S)-2-pirrolidinilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina en lugar de isopropil amina en la Parte A. LCMS: (M+H)⁺: 561,2.

Ejemplos de Polimorfos

Ejemplo 1P

30 **Forma Polimórfica 1 de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**

La Forma 1 puede obtenerse siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 24, Parte L, procedimiento alternativo.

Procedimiento alternativo

Se añadió acetato de etilo (0,5 ml) a (2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida cristalina (Forma 1, 30,8 mg). La suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura de 0-40°C 16 veces durante ~48 horas. En este punto, el sólido de la suspensión era el solvato de acetato de etilo. Los sólidos resultantes y el sobrenadante se separaron por filtración a temperatura ambiente. Los sólidos se secaron al vacío en condiciones ambientales de laboratorio durante una hora, lo que desolvó el solvato para dar la Forma 1.

Ejemplo 2P

40 **Forma Polimórfica 2 de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.**

Se suspendieron 5,3 mg de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Forma 1) en 500 µl de agua. La muestra se

calentó de forma moderada con una pistola de calor para aumentar la solubilidad, pero el sólido nunca se disolvió completamente. Los sólidos se secaron al vacío en condiciones ambientales de laboratorio y el sólido resultante se caracterizó analíticamente y se descubrió que era la Forma 2.

Procedimiento alternativo

- 5 Un reactor se cargó con [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Forma 1, 1,0 equiv.) y agua (20 vol). La suspensión se agitó a T = 20°C durante ~60 horas. La suspensión se filtró y se lavó dos veces con 2,5 vol de agua. El material se secó a presión reducida a T = 60°C y se molió (Quadro Cornil, acero inoxidable, tamaño de malla: 1 mm). Se obtuvo
- 10 la Forma 2 de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 3P

Forma Polimórfica 3 de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

- 15 Se añadió 1-propanol (0,5 ml) a [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida cristalina (Forma 1, 30,8 mg). La suspensión resultante se sometió a ciclos de temperatura de 0-40°C 16 veces durante ~48 horas. Los sólidos resultantes y el sobrenadante se separaron por filtración a temperatura ambiente. Los sólidos se secaron al vacío en condiciones ambientales de laboratorio durante una hora. El sólido resultante se caracterizó analíticamente y se descubrió que era la Forma 3.

- 20 **Análisis de las formas polimórficas de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida**

- La Forma 1 y la Forma 2 se analizaron por FT-IR, FT-Raman, XRPD, DSC y TGA. La Forma 3 se analizó por FT-Raman, XRPD, DSC y TGA. Las muestras usadas para los análisis se prepararon por métodos convencionales en la técnica y en condiciones ambientales. En general, se pusieron 1-5 mg de la Forma 1, Forma 2 o Forma 3 seca en el
- 25 instrumento/manipulador de muestras. Se usaron los siguientes instrumentos y parámetros.

FT-IR

Instrumento: Sistema Thermo Magna MidIR

Parámetros de Operación Clave:

- Número de exploraciones de muestra: 64
- 30 Resolución: 4,000 cm⁻¹
- Niveles de carga cero: 2
- Apodización: Happ-Genzel
- Corrección de fase: Mertz
- Número de exploraciones de fondo: 64
- 35 Detector: DTGS
- Divisor de luz: KBr
- Accesorio de muestreo: Thermo Smart DuraScope ATR, diamond ATR element

FT-Raman

Instrumento: Espectrómetro Thermo FT-Raman System 960

- 40 Parámetros de Operación Clave:
- Detector: Germanio Enfriado con Nitrógeno Líquido
- Divisor de luz: CaF₂
- Exploraciones de muestra: 64
- Resolución: 4,0 cm⁻¹

Niveles de carga cero: 2

Apodización: Happ-Genzel

Corrección de fase: Espectro de potencia

Frecuencia de láser de Raman: 9393,6416 cm⁻¹

5 XRPD

Instrumento: Bruker AXS PXRD General Area Detector Diffraction System

Parámetros de Operación Clave:

Intervalo de barrido: 3-42 grados dos theta

Potencia del generador: 40 kV, 40 mA

10 Fuente de radiación: Cu Ka

Tipo de barrido: Barrido acoplado

Cantidad de cuadros: 3 cuadros

Tiempo por cuadro: 5 min

Oscilación de la muestra: oscilación de 0,1-0,5mm dependiendo del tamaño de la muestra

15 Distancia del detector: 25cm

Filtro/monocrómetro: Un solo espejo de Goebel

Tipo de detector: Difracción de detector de área general

Análisis Térmico

Instrumento: TA Instruments Thermal Analysis System, Modelo DSC Q100

20 Parámetros de Operación Clave:

Módulo - DSC Standard Cell FC

Método - Rampa

Recipiente: Aluminio cerrado

Gas de purgado: N2, 40 ml/min

25 N° de celdilla FC-00615

Método 1: Equilibrado a 30,00°C

2: Aumento de 15,00°C/min a 350,00°C

Instrumento: Sistema de Análisis Térmico TA Instruments, Modelo TGA Q500

Parámetros de Operación Clave:

30 Método - Rampa

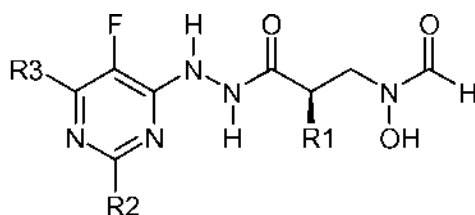
Gas de purgado: N2, 40 ml/min

Gas de equilibrado: N2, 40 ml/min

Método 1: Aumento de 15,00°C/min a 300,00°C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en la que:

5 R1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃-C₆;

R2 es alquilo C₁-C₃; ciclopropilo; alcoxi C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; sulfanilo C₁-C₃; heteroarilo de 5 miembros; heterocicloalquilo de 5 miembros; halo; hidroximetilo; o -NRaRb;

R3 es -NR4R5 wherein R4 y R5 están unidos junto con el átomo de N al que están acoplados, formando un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6;

10 en el que cada R6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R7; hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; -C(O)ORc; heterocicloalquilo; cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con un -NRaRb o pirrolidinilo; oxo; ciano; -NRaRb; fenilo; heteroarilo; y halo; en el que:

15 cada R7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; alcoxi C₁-C₃; halo; fenilo; ciano; -NRaRb; -C(O)NRaRb; -C(O)Rc; cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, heterocicloalquilo o -NRaRb; heterocicloalquilo; y heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, NRaRb o hidroxilo;

cada Ra se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un hidroxilo, metoxi o dimetilamina;

20 cada Rb se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₃;

cada Rc se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con un metoxi; fenilo; heterocicloalquilo; y heteroarilo;

n es un número entero de 0 a 2;

o una sal del mismo.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, caracterizado por que R1 es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃-C₆ y n es 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal del mismo, caracterizado por que R1 es $-(CH_2)$ -ciclopentilo.

30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal del mismo, caracterizado por que R2 es alquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃; haloalquilo C₁-C₃; sulfanilo C₁-C₃; o halo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, caracterizado por que R3 es azetidínilo; pirrolidinilo; piperazinilo; morfolinilo; 2,5-dihidro-1H-pirrolilo; hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-(1H)-ilo; isoxazolidinilo; hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-(1H)-ilo; o 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R6.

35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1-pirrolidinilo)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil)hidroxiformamida;

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

40 [(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

- [(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinilo)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- [(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- 5 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;
- ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(2,5-dihidro-1 H-pirrol-1-il)-5-fluoro-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;
- 10 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-2-metil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;
- [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[3-(metiloxi)-1-azetidini]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3R)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- 15 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-2-metil-6-[(3S)-3-(metiloxi)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- 20 [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3R)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(3S)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1- c][1.4]oxazin-8(1 H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida;
- 25 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-5-fluoro-6-(2-isoxazolidinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- 30 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- 35 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[2-etil-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- 40 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{2-etil-5-fluoro-6-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- 45 N-[(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-2-etil-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]-N-hidroxiformamida;
- ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-

oxopropilo)hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3S)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

5 ((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[5-fluoro-6-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-[(3R)-3-(dimetilamino)-1-pirrolidinil]-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

((2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-{2-[6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]hidrazino}-3-oxopropilo)hidroxiformamida;

10 [(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-{2-[6-(1-Azetidinil)-2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

15 [(2R)-3-{2-[2-Cloro-6-(4-etil-1-piperazinil)-5-fluoro-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-{2-[2-Cloro-5-fluoro-6-[3-(metiloxi)-1-azetidil]-4-pirimidinil]hidrazino}-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

20 [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(8aS)-hexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3S)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

25 [(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(3R)-3,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2S)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

[(2R)-3-(2-{2-Cloro-6-[(2R)-2,4-dimetil-1-piperazinil]-5-fluoro-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida; y

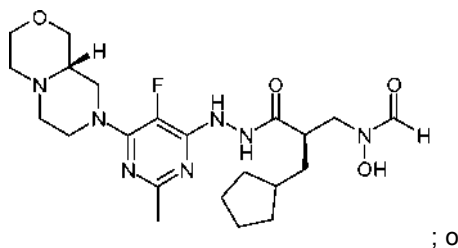
30 [(2R)-3-(2-{2-Cloro-5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-4-pirimidinil}hidrazino)-2-(ciclopentilmetil)-3-oxopropil]hidroxiformamida;

o una del mismo.

7. La sal del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

35 8.A composición farmacéutica comprising un compuesto according to any ona of claims 1 to 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a pharmaceutically acceptable excipient.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de fórmula



; o

40 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que es una forma polimórfica, Forma 1, de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, en el que dicha formas polimórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de ángulos 2 theta, en cuatro o más posiciones seleccionadas entre el grupo que consiste en grados 4,1+/-0,1, 6,1+/-0,1, 6,9+/-0,1, 8,1+/- 0,1, 9,5+/-0,1, 11,2+/-0,1, 12,9+/-0,1, 13,8+/- 0,1, 15,6+/- 0,1 y 18,3 +/- 0,1.
- 5
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que es una forma polimórfica, Forma 2, de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, en el que dicha forma polimórfica se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de ángulos 2 theta, en cuatro o más posiciones seleccionadas entre el grupo que consiste en 7,8 +/- 0,1°, 9,5 +/- 0,1°, 12,3 +/- 0,1°, 13,2 +/- 0,1°, 15,6 +/- 0,1°, 18,3 +/- 0,1°, 19,0 +/- 0,1°, 20,6 +/- 0,1°, 21,4 +/- 0,1°, y 26,7 +/- 0,1°.
- 10
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que es una forma polimórfica, Forma 3 de [(2R)-2-(Ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, en el que dicha forma polimórfica se caracteriza por u patrón de difracción de rayos X que comprende picos, expresados en términos de ángulos 2 theta, en cuatro o más posiciones seleccionadas entre el grupo que consiste en 6,1 +/- 0,1°, 7,5 +/- 0,1°, 8,2 +/- 0,1°, 9,1 +/- 0,1°, 12,0 +/- 0,1°, 12,8 +/- 0,1°, 13,4 +/- 0,1°, 16,0 +/- 0,1°, 23,3 +/- 0,1°, y 27,6 +/- 0,1°.
- 15
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 20
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que la infección bacteriana está probocada por *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* o *Peptostreptococcus*.
- 25
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por que la infección bacteriana es una infección de oído, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, infección genital, infección cutánea y de tejidos blandos o endocarditis bacteriana.

Fig. 1

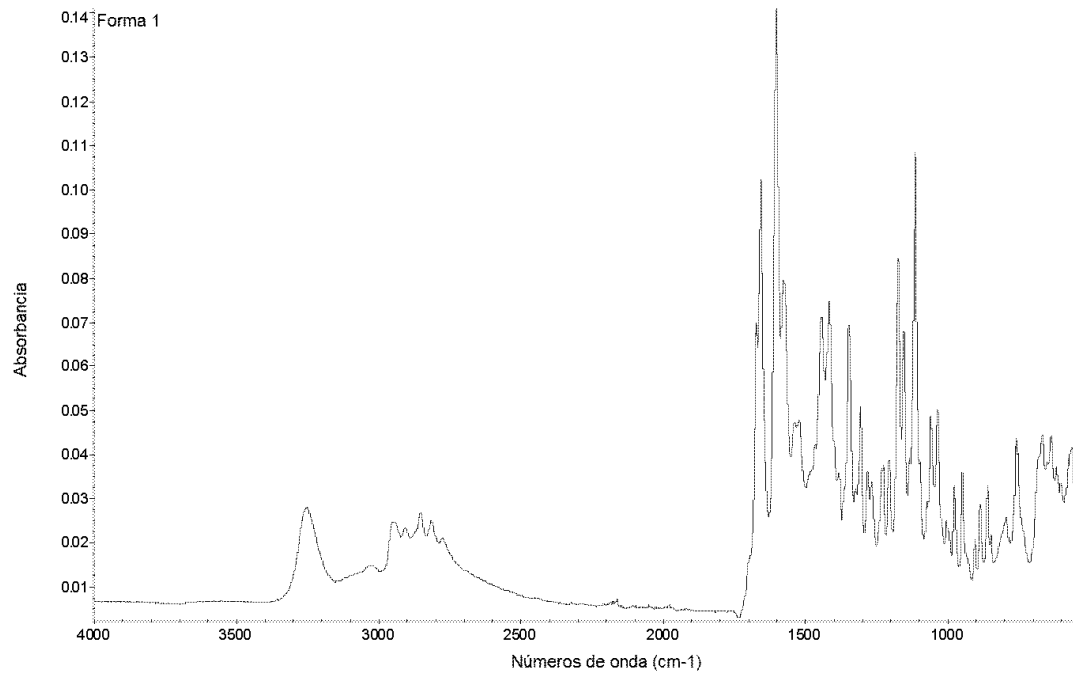


Fig. 2

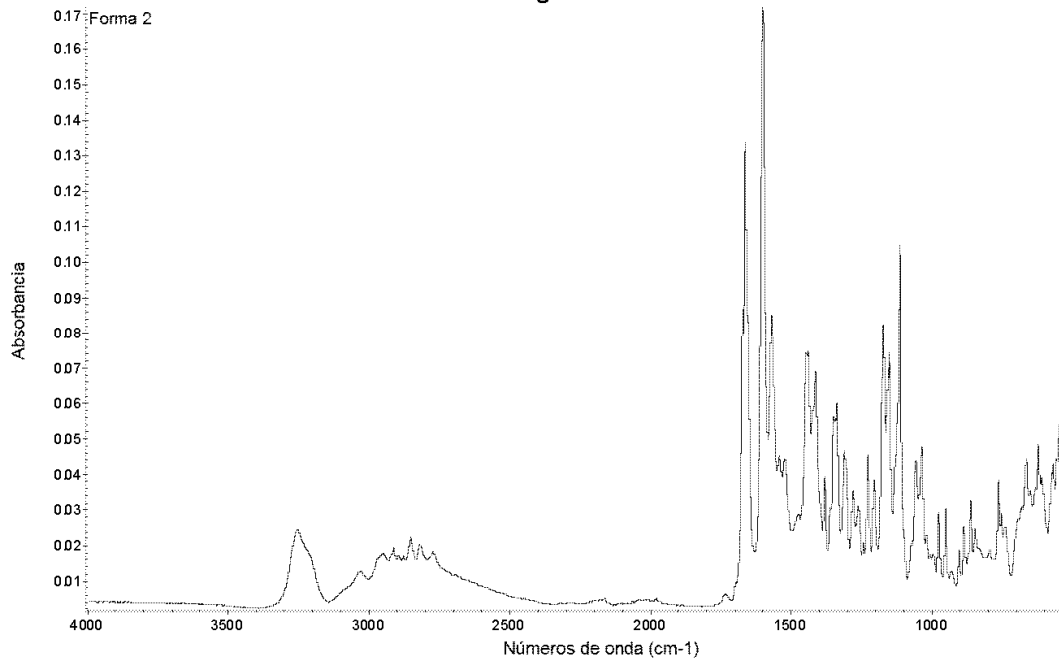


Fig. 3

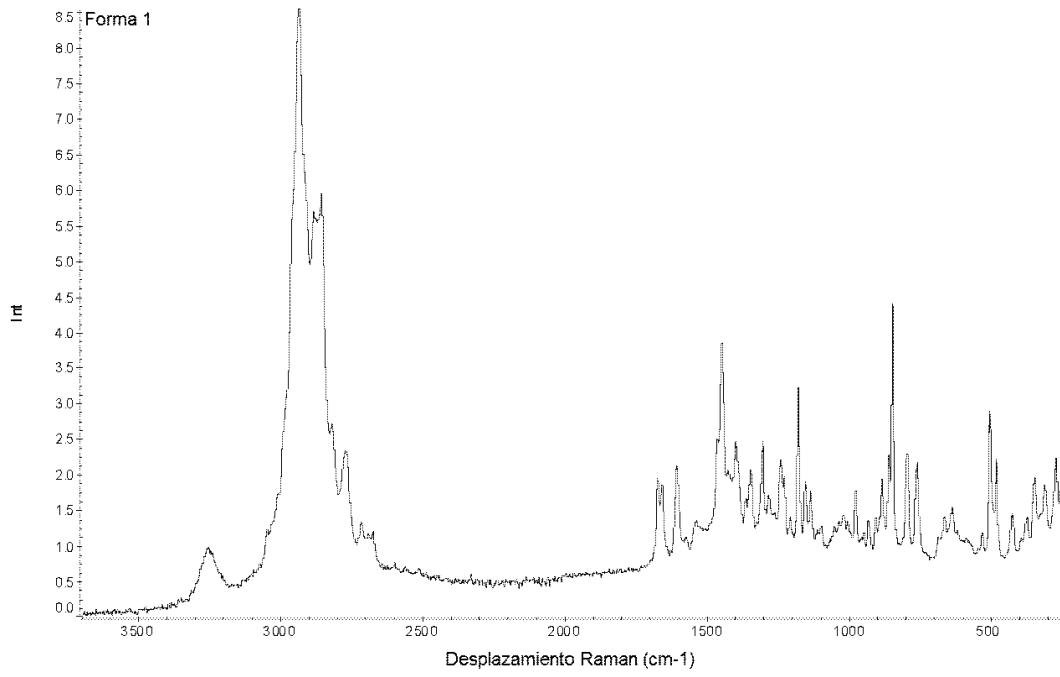


Fig. 4

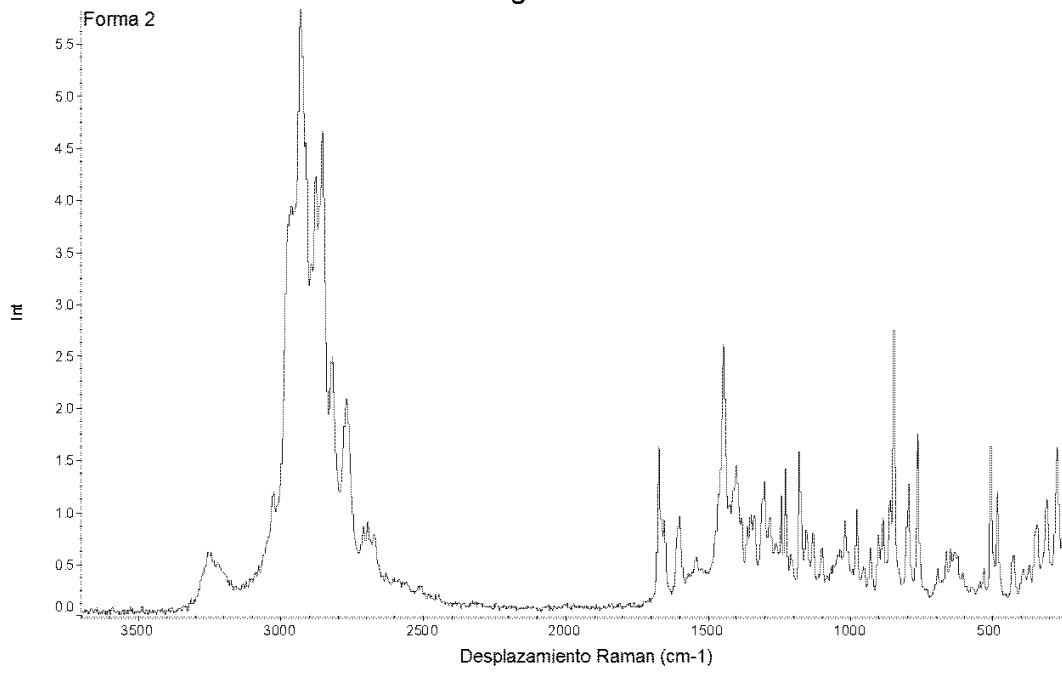


Fig. 5

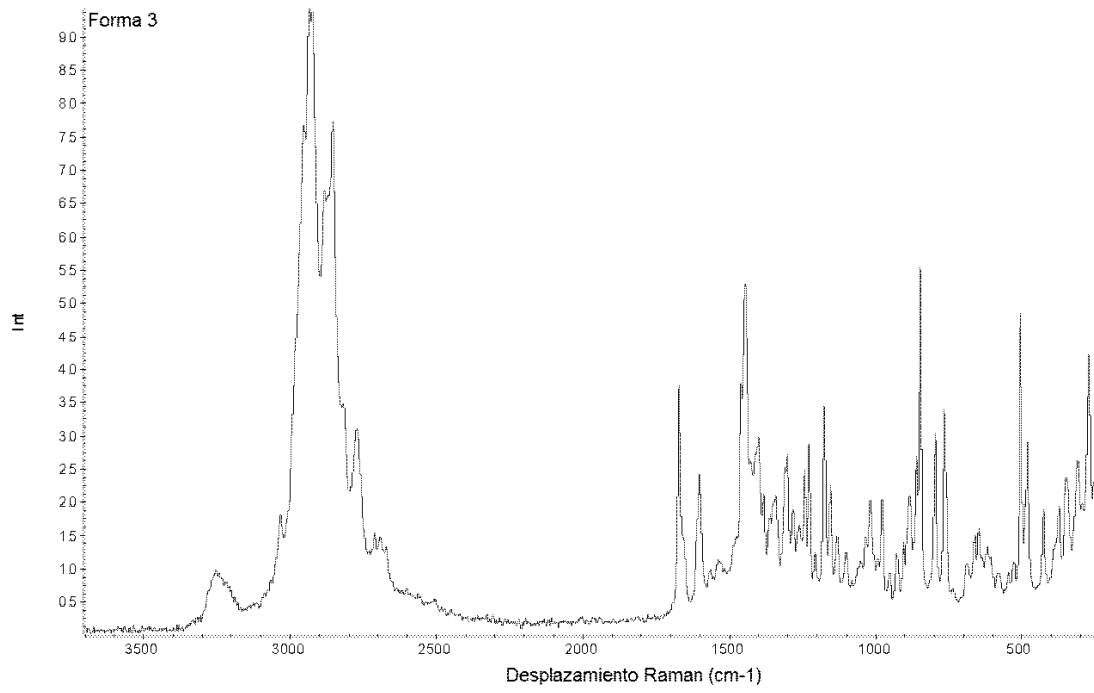


Fig. 6

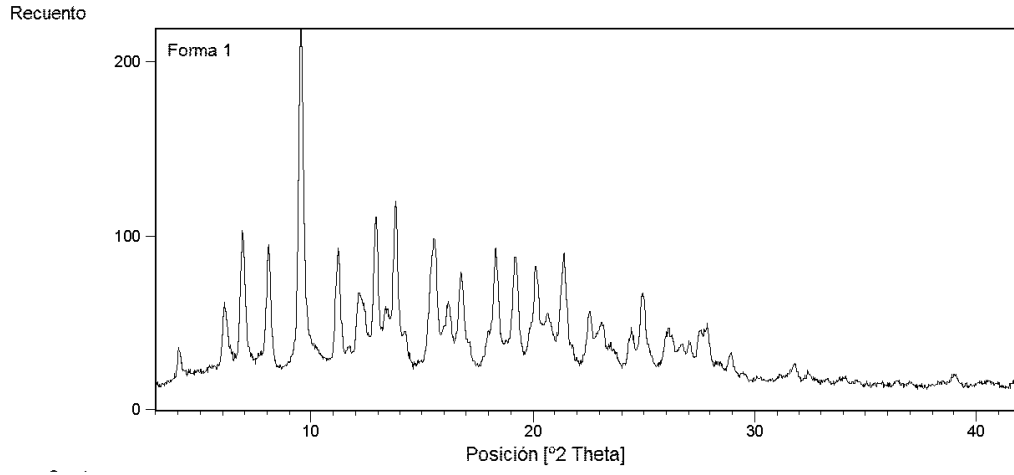


Fig. 7

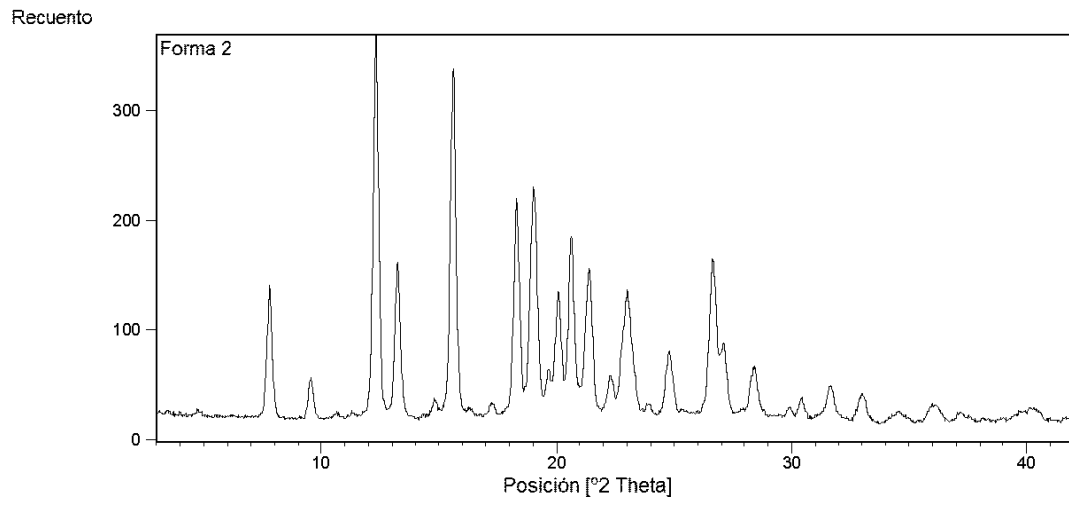


Fig. 8

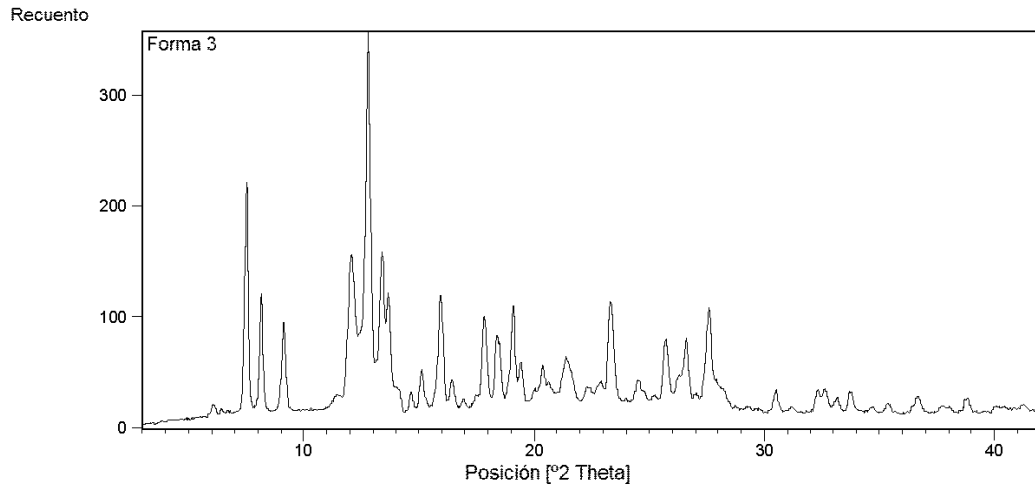


Fig. 9

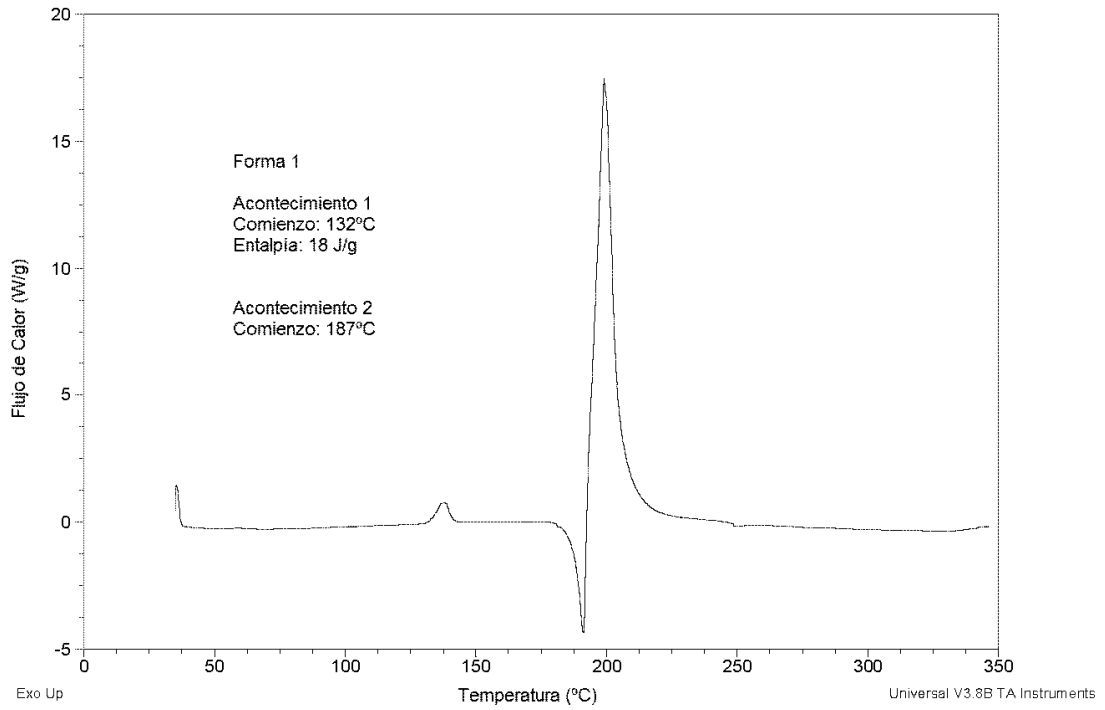


Fig. 10

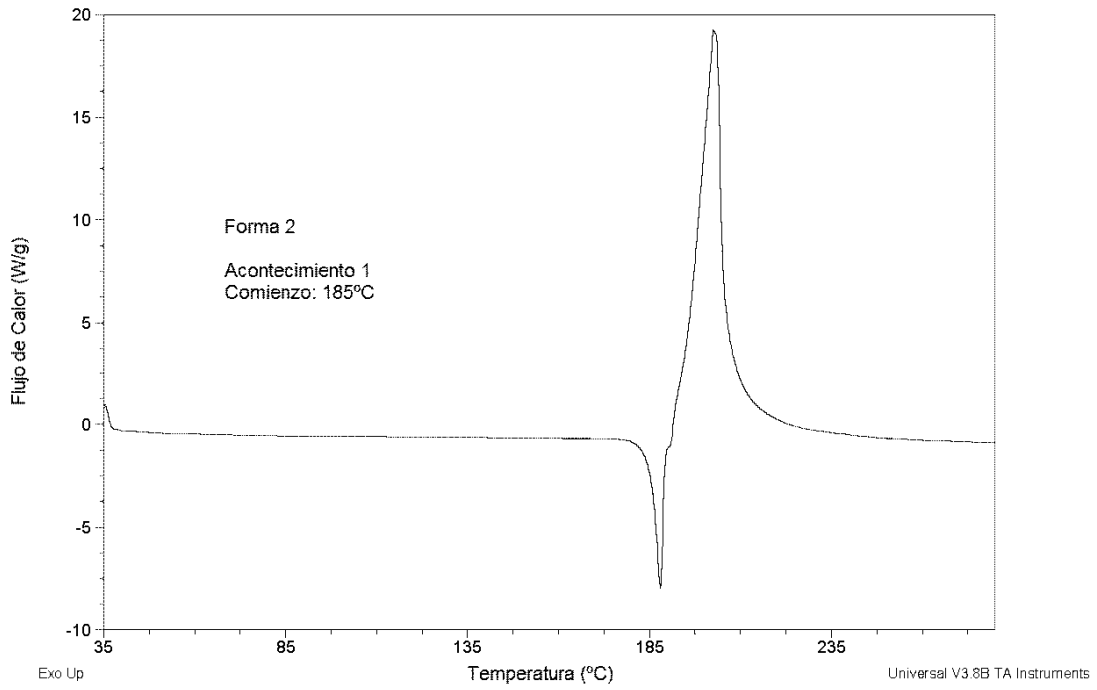


Fig. 11

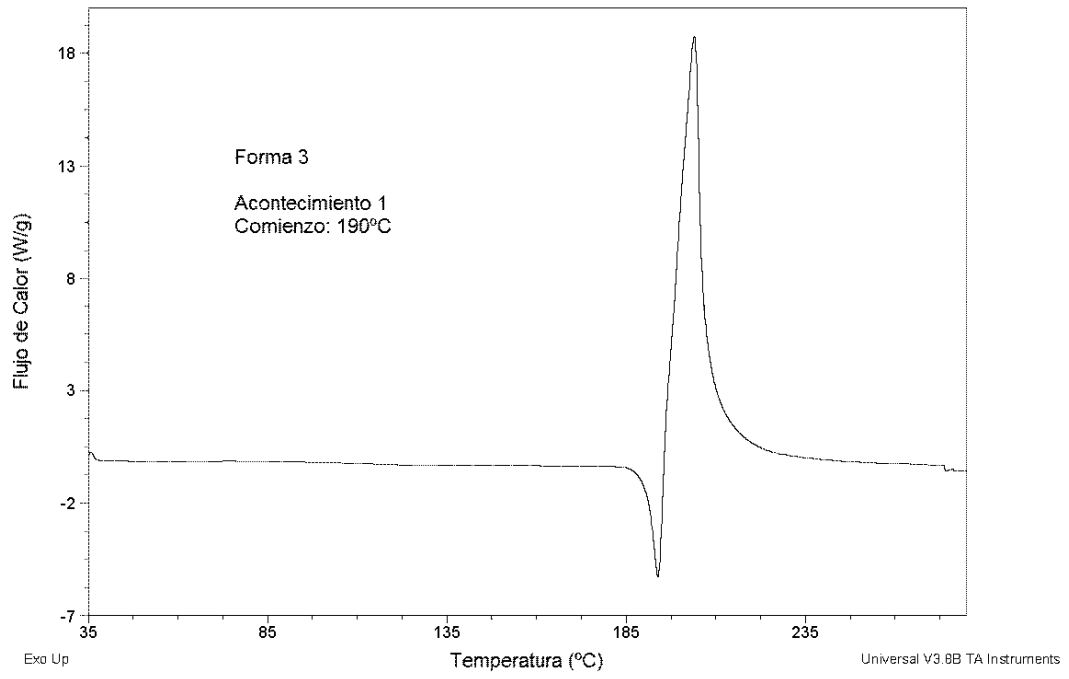


Fig. 12

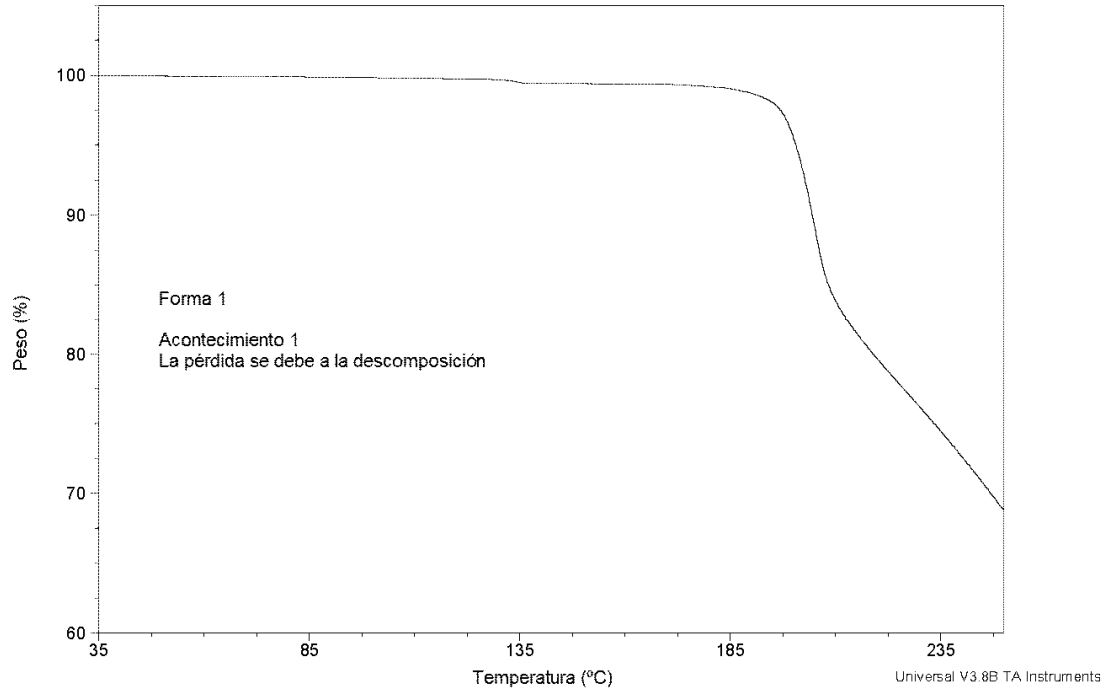


Fig. 13

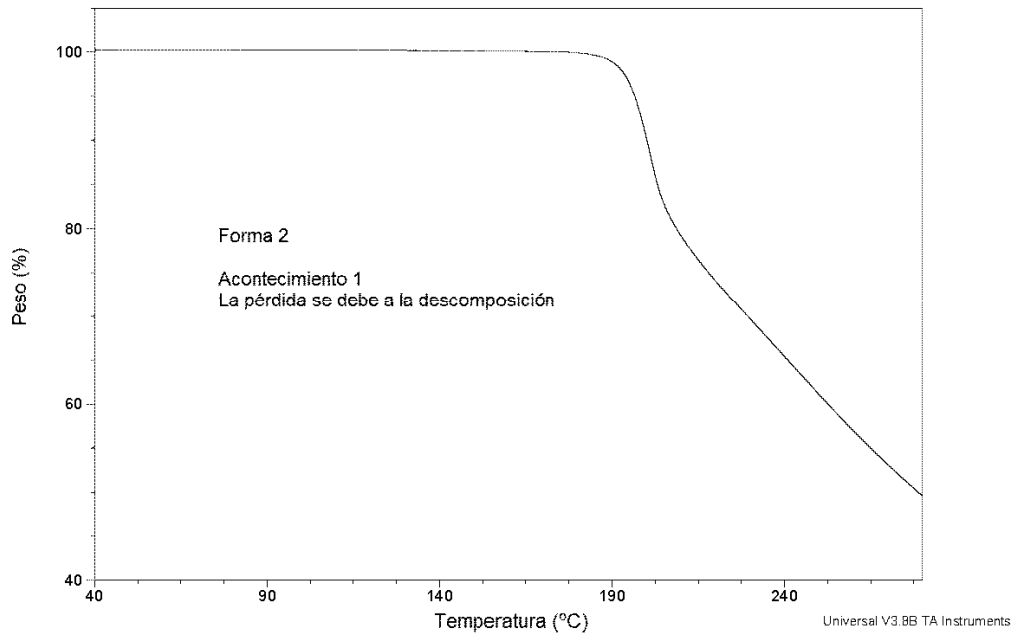


Fig. 14

