

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 352**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2008** **E 08781337 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2170863**

54 Título: **Pirimido ciclopentanos útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas**

30 Prioridad:

05.07.2007 US 948138 P

09.01.2008 US 20088 P

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

18.11.2015

73 Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)

3200 Walnut Street

Boulder, CO 80301, US y

GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BENCSIK, JOSEF;

BLAKE, JAMES, F.;

GRAHAM, JAMES, M.;

HENTEMANN, MARTIN, F.;

KALLAN, NICHOLAS, C.;

MITCHELL, IAN, S.;

SCHLACHTER, STEPHEN, T.;

SPENCER, KEITH, L.;

XIAO, DENGMIN;

XU, RUI;

WELCH, MIKE;

LIANG, JUN y

SAFINA, BRIAN, S.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 551 352 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

Pirimido ciclopentanos útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de serina/treonina proteína quinasas (por ejemplo, AKT y quinasas relacionadas), y composiciones farmacéuticas que contienen los inhibidores.

- 10 Los inhibidores son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer e inflamación, en mamíferos.

Descripción del estado de la técnica

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

- 25 De forma significativa, a menudo se informa que la fosforilación y/o expresión de proteínas atípica es uno de los efectos que causan proliferación celular anómala, metástasis y supervivencia celular en cáncer. La regulación y/o expresión anómala de diversas quinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre otras muchas, se ha visto implicada de forma específica en el cáncer.

- 30 Las proteína quinasas incluyen dos clases; proteína tirosina quinasas (PTK) y serina-treonina quinasas (STK). Las enzimas de Proteína Quinasa B/Akt son un grupo de serina/treonina quinasas que se sobreexpresan en diversos tumores humanos. Una de las dianas mejor caracterizadas de los productos lipídicos de PI3K es la 57 KD serina/treonina proteína quinasa Akt, corriente abajo de PI3K en la ruta de transducción de señales (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275: 628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8: 179-183). Akt es el homólogo humano del protooncogén v-akt del retrovirus AKT8 de transformación de forma aguda. Debido a su elevada homología de secuencias con las proteína quinasas A y C, Akt también se denomina Proteína Quinasa B (PKB) y Relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen tres isoformas de Akt, en particular Akt1, Akt2 y Akt3, que presentan una homología global de un 80 % (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84: 5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257: 906; Li *et al.* (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2: 939-971; documento de patente WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología de pleckstrina en el extremo N, un dominio catalítico de quinasa, y una región de regulación corta en el extremo C. Además, tanto Akt2 como Akt3 presentan variantes de corte y empalme. Después del reclutamiento a la membrana celular por PtdIns(3,4,5)P₃, Akt se fosforila (activa) mediante PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Tal fosforilación se produce mediante una quinasa aún desconocida (supuestamente denominada PDK2), aunque PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9: 393), autofosforilación (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 8271) y quinasa unida a integrina (ILK) (Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 11211) se han visto implicadas en este proceso. La activación de Akt requiere su fosforilación en el resto Ser 473 en el motivo hidrófobo C-terminal (Brodbeck *et al.* (1999) *J. Biol. Chem.* 274: 9133-9136; Coffey *et al.* (1991) *Eur. J. Biochem.* 201: 475-481; Alessi *et al.* (1997) *Curr. Biol.* 7: 261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la quinasa, se necesita bis(fosforilación) para una actividad de quinasa máxima.

- 55 Se cree que Akt reafirma su efecto en el cáncer mediante la supresión de la apoptosis y aumentando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker *et al.* (2006) *Cancer Res.* 66 (8): 3963-3966). Akt se sobreexpresa en muchas formas de cáncer humano que incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de colon (Zinda *et al.* (2001) *Clin. Cancer Res.* 7: 2475), ovario (Cheng *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9267), cerebro (Haas Kogan *et al.* (1998) *Curr. Biol.* 8: 1195), pulmón (Brognard *et al.* (2001) *Cancer Res.* 61: 3986), pancreático (Bellacosa *et al.* (1995) *Int. J. Cancer* 64: 280-285; Cheng *et al.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 3636-3641), próstata (Graff *et al.* (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 24500) y gástrico (Staal *et al.* (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5034-5037).

- 60 La diana de PI3K/Akt/mamífero de la ruta de rapamicina (mTOR) se ha explorado para terapia inhibidora de molécula pequeña dirigida (Georgakis, G. e Younes, A. (2006) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6 (1): 131-140; Granville *et al.* (2006) *Clin. Cancer Res.* 12 (3): 679-689). La inhibición de la señalización de PI3K/Akt induce apoptosis e inhibe el crecimiento de células tumorales que tienen niveles elevados de Akt (Kim *et al.* (2005) *Current Opinion in Investig. Drugs* 6 (12): 1250-1258; Luo *et al.* (2005) *Molecular Cancer Ther.* 4 (6): 977-986).

El desarrollo de inhibidores de quinasa que dirige en rutas reguladas de forma anómala y por último dan como resultado enfermedad es del interés ético y comercial enorme para la comunidad médica y farmacéutica. Un compuesto que inhibe (1) reclutamiento de Akt a la membrana celular, (2) activación mediante PDK1 o PDK2, (3) fosforilación del sustrato, o (4) una de las dianas corriente abajo de Akt podría ser un agente anticáncer valioso, ya sea como una terapia independiente o en conjunto con otros procedimientos aceptados.

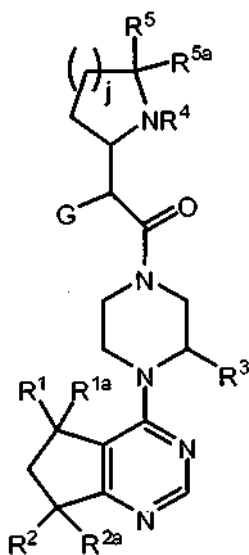
La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0130954 desvela, entre otros, diversos compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0058327 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0051399 desvela, entre otros, diversos compuestos que actúan como inhibidores de AKT.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben AKT proteína quinasas. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades y afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de AKT proteína quinasas.

La presente invención incluye compuestos que tienen la Fórmula general I:



I

y enantiómeros y sales de los mismos, en la que G, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R^{5a} y j son como se definen a continuación.

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

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona uno o más compuestos de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediado por AKT proteína quinasas.

Algunas afecciones mediadas por AKT proteína quinasas que se pueden tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

También se describe un método para inhibir la producción de AKT proteína quinasas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad física para inhibir la producción de una AKT proteína quinasa.

También se describen métodos para inhibir la actividad de AKT proteína quinasas, que comprenden poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de Fórmula I.

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

5 La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por AKT proteína quinasa.

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

15 También se describen kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por AKT proteína quinasa, comprendiendo dicho kit un compuesto de Fórmula I, o un enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un envase, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento. Los kits pueden comprender adicionalmente un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para el tratamiento de dicha enfermedad o trastorno.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. En un aspecto adicional, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

También se describen métodos de preparación, métodos de separación, y métodos de purificación de los compuestos de la presente invención.

25 Algunas ventajas adicionales y nuevas características de la presente invención se establecerán en parte en la descripción que sigue a continuación, y en parte serán evidentes para los expertos en la materia después del examen de la siguiente memoria descriptiva, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y conseguir por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

35 Ahora se hará referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá en conjunto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En caso de que uno o más de la bibliografía y materiales similares incorporados difiera o contradiga la presente solicitud, que incluye, pero no se limita a términos definidos, uso de términos, técnicas descritas, o similares, la presente solicitud controla.

DEFINICIONES

45 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen a continuación. En una realización, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₄. En otra realización, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₃. En otra realización, alquilo incluye grupos alquilo C₁-C₆. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo ("Me", -CH₃), etilo ("Et", -CH₂CH₃), 1-propilo ("n-Pr", n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo ("i-Pr", i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo ("n-Bu", n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil ("i-Bu", i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo ("s-Bu", s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo ("t-Bu", t-butilo, terc-butilo, -C(CH₃)₃), 2,2-dimetilpropilo (CH₃C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

65 El término "cicloalquilo" se refiere un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono. En una realización, cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo de 5-6 miembros. En otra realización, cicloalquilo incluye grupos cicloalquilo C₃-C₆. En otra realización, cicloalquilo incluye un cicloalquilo de 5 miembros. En otra realización, cicloalquilo incluye un de cicloalquilo 6 miembros. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclico y policíclico (por ejemplo, bicíclico y tricíclico), en el que las estructuras

policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillos de cicloalquilo o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloudecilo, ciclododecilo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, y biciclo[3,2,2]nonano.

En ocasiones, las abreviaturas se usan en conjunto con abreviaturas elementales y estructuras químicas, por ejemplo, metanol ("MeOH") o etanol ("EtOH").

La abreviatura elemental para hidrógeno, es decir, "H", se usa a través de toda la solicitud.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6, o 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El heteroarilo puede estar unido a C o unido a N cuando esto sea posible. Algunos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. En una realización, heteroarilo es un heteroarilo de 5-6 miembros. En otra realización, heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros.

Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

El término "heterociclo" se refiere a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C los átomos restantes en el anillo, en el que uno o más átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento. En una realización, heterociclo es un grupo de 4-6 miembros. En otras realizaciones, heterociclo es un grupo de 5-6 miembros, un grupo de 5 miembros o un grupo de 6 miembros. "Heterociclo" incluye radicales en el que los radicales heterociclo están condensados con grupos cíclicos aromáticos saturados, parcialmente insaturados, o aromáticos.

Algunos grupos heterociclilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, aziridinilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditianilo, ditiolanilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo y azabicyclo[2,2,2]hexanilo.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia composiciones químicamente y/o toxicológicamente compatible con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.

La expresión "cantidad eficaz" se refiera una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero con necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección, o trastorno en particular mediado por la actividad de una o más AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble, (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno en particular, o (iii) prevenir o retrasar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno en particular que se describe en el presente documento.

"Que trata" pretende indicar al menos el alivio de un estado de enfermedad en un mamífero, tal como un ser humano, que está afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas, en los que el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para fines de la presente invención, algunos resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del alcance de la enfermedad, patología estabilizada (es decir, que no empeora), retraso o disminución del avance de la enfermedad, mejora o alivio de la patología, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede hacer referencia a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada sino se recibiera tratamiento. Los individuos que tienen necesidad de tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno así como los que se encuentra que están predispuestos a tener el estado de enfermedad pero que aún no ser y pronosticado que la padecen; modular y/o inhibir del estado de enfermedad. Los términos "que trata", "tratar", o "tratamiento" incluyen ambos tratamientos preventivos, es decir, tratamiento tanto profiláctico como paliativo.

Como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad que se describe en el presente documento e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo seres humanos.

El término "prospecto" se usa para hacer referencia a instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias que se refieren al uso de tales productos terapéuticos.

El término "un" como se usa en el presente documento se refiere a uno o más.

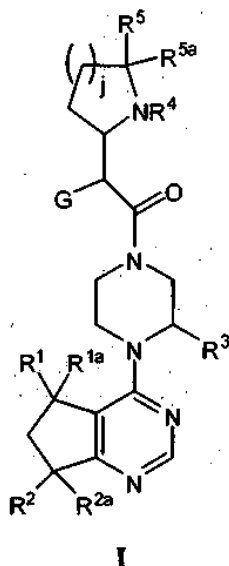
Como se usa en el presente documento, las expresiones "compuesto de la presente invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen compuestos de Fórmula I y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos, y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables)

Se debe observar que en casos en los que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es terminal y se considera que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, un radical heteroarilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

INHIBIDORES DE AKT

Los compuestos de la invención de Fórmula I son útiles para inhibir AKT proteína quinasas. Los compuestos de Fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina quinasas así como serina y treonina quinasas además de AKT. Tales compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de la ruta de señalización de la AKT proteína quinasa y rutas de receptor de tirosina y serina/treonina quinasa.

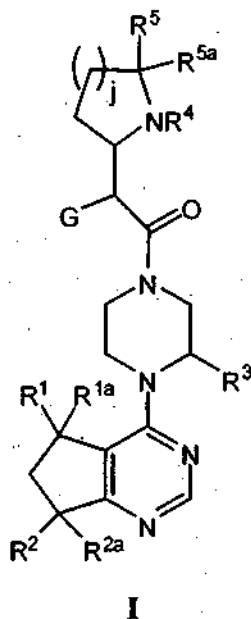
En general, la invención incluye compuestos de Fórmula I:



y enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el fenilo, naftaleno, o heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a ;
 R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;
 R^2 se selecciona entre H, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ o F;
 R^{2a} se selecciona entre H, Me o F, o
 R^2 y R^{2a} son oxo;
 10 R^3 es H, Me, Et, o CF_3 ;
 R^4 es H, heterociclo de 4-6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con F, $-\text{OH}$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$;
 R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5-6 miembros o heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;
 15 cada R^a es independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CN, fenilo, $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, NH_2 , $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$; y
 20 j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono del anillo de j frente a NR^4 se puede sustituir con un heteroátomo de O.

En general, la invención incluye compuestos de Fórmula I:



- 25 y enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 30 G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^a o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con a halógeno;
 R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;
 R^2 se selecciona entre H, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ o F;
 R^{2a} se selecciona entre H, Me o F, o
 R^2 y R^{2a} son oxo;
 35 R^3 es H, Me, Et, o CF_3 ;
 R^4 es H, heterociclo de 4-6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con F, $-\text{OH}$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$;
 R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros o heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;
 40 cada R^a es independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CN, $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, NH_2 , $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$;

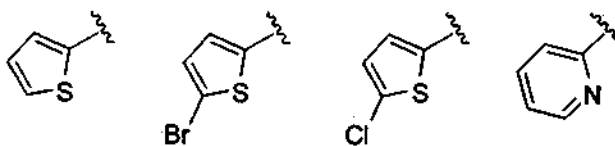
j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono del anillo de j frente a NR^4 se puede sustituir con un heteroátomo de O.

En una realización más de Fórmula I, R^2 se selecciona entre H, -OH, -OMe o F;

- 5 R^{2a} se selecciona entre H, Me o F;
 R^4 es H, heterociclo de 4-6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con -OH o -O(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$);
 R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y
j es 1 o 2.

10 Haciendo referencia al grupo G de Fórmula I, algunos ejemplos incluyen fenilo ("Ph") opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^a seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, CN, CF_3 , -OMe, -OEt, -OCF₃, -NO₂, -SMe y -OCH₂Ph. Algunas realizaciones de G a modo de ejemplo
15 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)-fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo.

25 Haciendo referencia al grupo G de Fórmula I, la expresión "heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno" incluye tiofenos y piridinas, opcionalmente sustituidos con halógenos. Algunos ejemplos en particular incluyen, pero no se limitan a, las estructuras:



30

En una realización de Fórmula I, R^3 es H.

En otra realización de Fórmula I, R^3 es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (S).

35

En otra realización de Fórmula I, R^3 es etilo.

En una realización, R^5 es H. En una realización más, R^{5a} es H.

40 En otra realización, R^5 es metilo. En una realización más R^{5a} es metilo.

En otra realización, R^5 es etilo. En una realización más R^{5a} es etilo.

En una realización, R^{5a} es H.

45

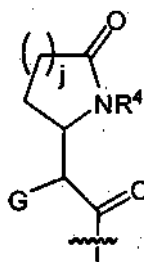
En otra realización, R^{5a} es metilo.

En otra realización, R^{5a} es etilo.

50 En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5-6 miembros o heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

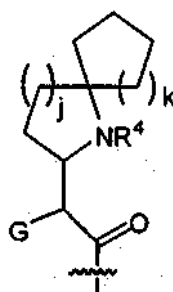
55 En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^5 y R^{5a} son oxo o junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros o heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.

En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbonilo, que tiene la estructura:



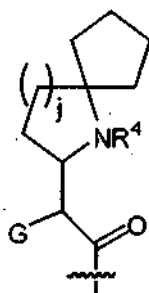
en la que la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

- 5 En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros. Esta realización forma un espirociclo bicíclico. En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros, que tiene la estructura:



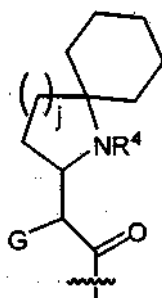
- 10 en la que k es 1 o 2 y la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

- 15 En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5 miembros, que tiene la estructura:



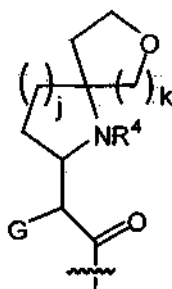
en la que la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

- 20 En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 6 miembros, que tiene la estructura:



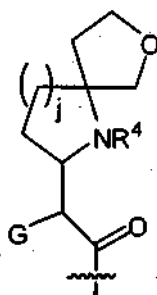
en la que la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman a heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno. Esta realización forma un espirociclo. En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman a heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:



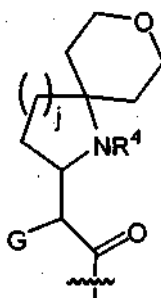
en la que k es 1 o 2 y la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:



en la que la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

En ciertas realizaciones, R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo de 6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno, que tiene la estructura:



en la que la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de Fórmula I.

En ciertas realizaciones, R^1 está en la configuración (R).

En una realización de Fórmula I, R^1 es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^1 y R^{1a} son ambos metilo.

En otra realización de Fórmula I, R^1 es H. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

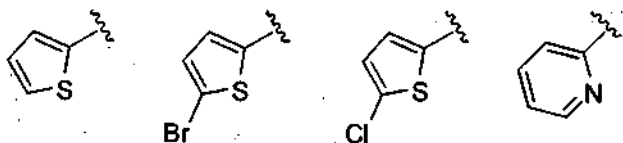
En otra realización de Fórmula I, R^1 es etilo. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.

- En otra realización de Fórmula I, R^1 es $\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo). En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.
- En otra realización de Fórmula I, R^1 es CH_2OH . En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.
- 5 En ciertas realizaciones, R^1 es CH_2F . En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{1a} es H.
- En una realización de Fórmula I, R^{1a} es H.
- En ciertas realizaciones, R^2 está en la configuración (R).
- 10 En ciertas realizaciones, R^2 está en la configuración (S).
- En ciertas realizaciones, R^2 es H.
- 15 En una realización de Fórmula I, R^2 y R^{2a} son H.
- En ciertas realizaciones, R^2 es F.
- En otra realización de Fórmula I, R^2 y R^{2a} son F.
- 20 En otra realización de Fórmula I, R^2 es F y R^{2a} es H. En ciertas realizaciones, R^2 es F en la configuración (R). En ciertas realizaciones, R^2 es F en la configuración (S).
- En otra realización de Fórmula I, R^2 es OH. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{2a} es H. En ciertas realizaciones, R^2 es OH en la configuración (R). En ciertas realizaciones, R^2 es OH en la configuración (S).
- 25 En otra realización de Fórmula I, R^2 es OH. En ciertas realizaciones de Fórmula I, R^{2a} es CH_3 . En ciertas realizaciones, R^2 es OH en la configuración (R). En ciertas realizaciones, R^2 es OH en la configuración (S).
- 30 En otra realización de Fórmula I, R^2 es -OMe. En ciertas realizaciones, R^2 es -OMe en la configuración (R).
- En ciertas realizaciones, R^2 y R^{2a} son oxo.
- En ciertas realizaciones, R^{2a} está en la configuración (R).
- 35 En ciertas realizaciones, R^{2a} está en la configuración (S).
- En ciertas realizaciones, R^{2a} es H.
- 40 En ciertas realizaciones, R^{2a} es CH_3 .
- En ciertas realizaciones, R^{2a} es F.
- En ciertas realizaciones, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el fenilo, naftaleno, o heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a . En ciertas realizaciones, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el fenilo, naftaleno, o heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a , en el que el heteroarilo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. En ciertas realizaciones, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el fenilo, naftaleno, o heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a , en el que el heteroarilo de 5-6 miembros es un tiofeno, y el heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros es un indol o un benzoisoxazol. En ciertas realizaciones, G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el fenilo, naftaleno, o heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a , en el que el heteroarilo de 5-6 miembros es un tiofeno, y el heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros es un indol.
- 50 En ciertas realizaciones, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^a , un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno, naftaleno, o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros.
- 55 En una realización de Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^a . En ciertas realizaciones, cada R^a es independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, -O-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , - OCF_3 , S(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), CN, fenilo, - OCH_2 -fenilo, NH_2 , - NO_2 , -NH-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), -N-(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , - OCH_2F , - OCHF_2 , -OH, - SO_2 (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, y $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$. Algunas realizaciones de G a modo de ejemplo incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-
- 60
- 65

ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)-fenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, y 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo.

En una realización de Fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, CN, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, NO₂, SMe y OCH₂Ph. Algunas realizaciones de G a modo de ejemplo incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 4-(OCH₂Ph)-fenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-yodofenilo, 4-nitrofenilo, 4-terc-butilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-trifluorometoxifenilo. En realizaciones en particular, G se selecciona entre 4-clorofenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo y 4-ciclopropilfenilo.

En una realización de Fórmula I, G puede ser un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos. En ciertas realizaciones, G puede ser un tiofeno o una piridina, opcionalmente sustituidos con halógenos. Algunas realizaciones en particular incluyen:



En ciertas realizaciones, G es naftaleno opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R^a. En ciertas realizaciones, G es naftaleno. En ciertas realizaciones, G es naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo.

En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros. En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el heteroarilo contiene de uno a dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el heteroarilo contiene un heteroátomo de nitrógeno. En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el heteroarilo es un indol o benzoisoxazol. En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el heteroarilo es un indol. En ciertas realizaciones, G es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros, en el que el heteroarilo es un 1H-indol-3-ilo.

En ciertas realizaciones, G está sustituido con un grupo R^a.

En ciertas realizaciones, R^a es Cl.

En ciertas realizaciones, R^a es Br.

En ciertas realizaciones, R^a es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, R^a es trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R^a es ciano.

En ciertas realizaciones, R^a es -SO₂ (alquilo C₁-C₆). En ciertas realizaciones, R^a es -SO₂CH₃.

En ciertas realizaciones, R^a es C(O)NH₂. En ciertas realizaciones, G es benzamida.

En ciertas realizaciones, R^a es F.

En ciertas realizaciones, R^a es fenilo.

5 En ciertas realizaciones, R^a es 2-aminopirimidina. En ciertas realizaciones, R^a es 2-aminopirimidin-5-ilo.

En ciertas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₆. En ciertas realizaciones, R^a es metilo o terc-butilo.

En ciertas realizaciones, R^a es 1H-pirazol. En ciertas realizaciones, R^a es 1H-pirazol-4-ilo.

10

En ciertas realizaciones, R^a es metoxi.

En ciertas realizaciones, R^a es trifluorometoxi.

15 En ciertas realizaciones, G está sustituido con dos grupos R^a. En ciertas realizaciones, R^a se selecciona entre F, Cl, CF₃ o CN.

En ciertas realizaciones, G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-terc-butilfenilo, 2,3-di-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, y 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo.

25

En ciertas realizaciones, G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-terc-butilfenilo, 2,3-di-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, y 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo.

30

En ciertas realizaciones, G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-fluoro-4-cianofenilo.

35

En una realización de Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄. En realizaciones en particular, R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.

40

En una realización de Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OH. En realizaciones en particular, R⁴ es CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH o CH₂C(CH₃)₂OH.

En una realización de Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -O(alquilo C₁-C₃). En una realización particular, R⁴ es CH₂CH₂OCH₃.

45

En una realización de Fórmula I, R⁴ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con F. En realizaciones en particular, R⁴ es CH₂CF₃, CH₂CH₂F o CH₂CHF₂.

50 En una realización de Fórmula I, R⁴ es ciclopropilmetilo.

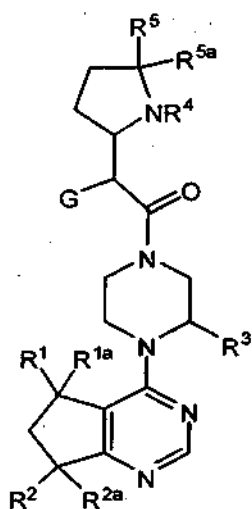
En una realización de Fórmula I, R⁴ es un heterociclo de 4-6 miembros. En una realización particular, R⁴ es un heterociclo de 6 miembros. En una realización más, R⁴ es un heterociclo de 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno. En una realización más, R⁴ es tetrahidropirano.

55

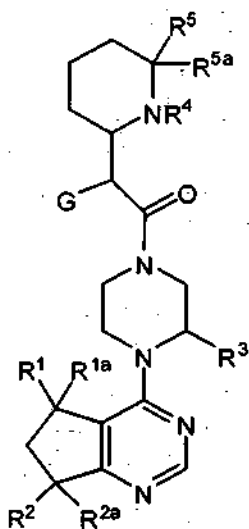
En una realización más, R⁴ es tetrahidropiran-4-ilo.

En otra realización de Fórmula I, R⁴ es H.

60 En una realización de Fórmula I, j es 1. Cuando j es 1, la Fórmula I tiene la estructura de Fórmula IA:

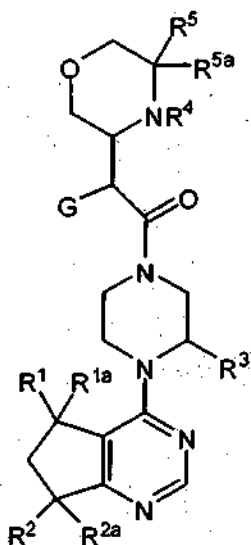
**IA**

En otra realización de Fórmula I, j es 2. Cuando j es 2, Fórmula I tiene la estructura de Fórmula **IB**:

**IB**

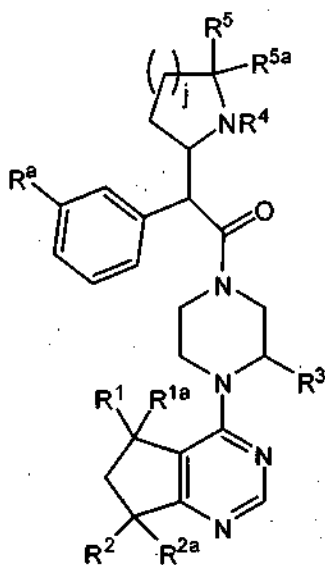
5

En otra realización de Fórmula I, j es 2 y el carbono del anillo de j frente a NR⁴ se puede sustituir con un heteroátomo de O. Esta realización de Fórmula I se muestra a continuación como Fórmula **IC**:

**IC**

En otra realización de Fórmula I, G es fenilo sustituido en la posición 3. Esta realización de Fórmula I se muestra a continuación como Fórmula II:

5

**II**

en la que R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R^a y j son como se definen en el presente documento.

10 En ciertas realizaciones de Fórmula II, R^a es halógeno o CF₃.

En ciertas realizaciones, algunos compuestos de Fórmula I excluyen compuestos de Fórmula II.

15 En ciertas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, a menos que se indique de otro modo, incluye sales que mantienen la eficacia biológica del ácido o base libres correspondientes del compuesto especificado y no son biológicamente o de otro modo indeseables.

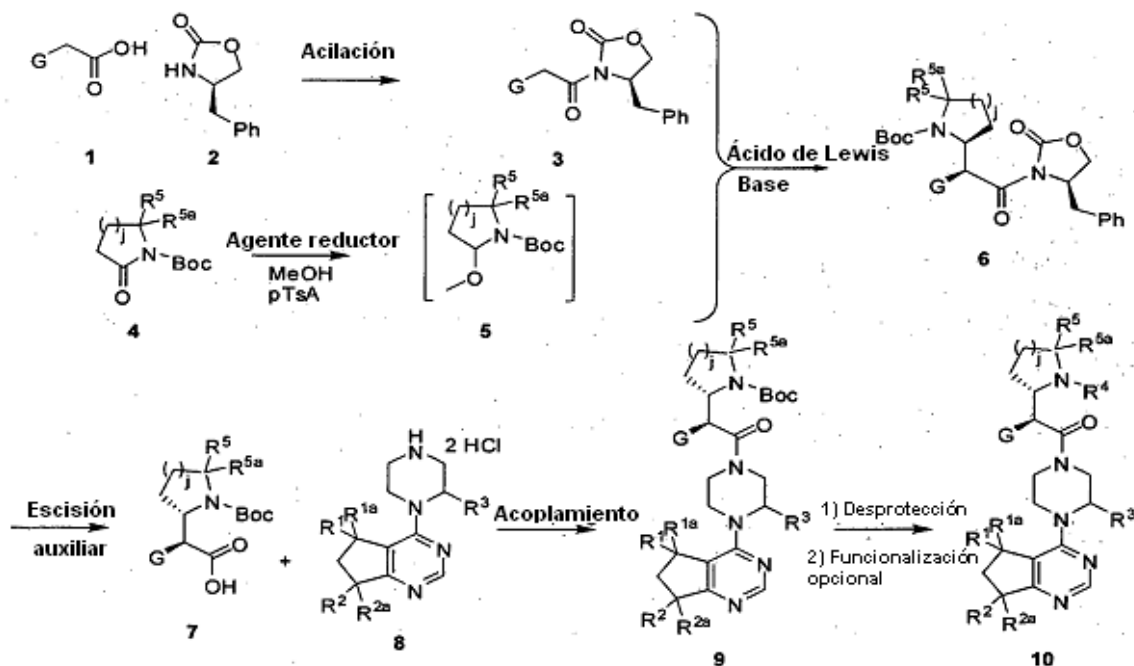
20 Los compuestos de Fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la vista de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida por lo general están disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), o TCI (Portland, OR), o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan con métodos que se describen generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de forma individual o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis en paralelo usando ya sea química en fase de solución o en fase sólida, con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos.

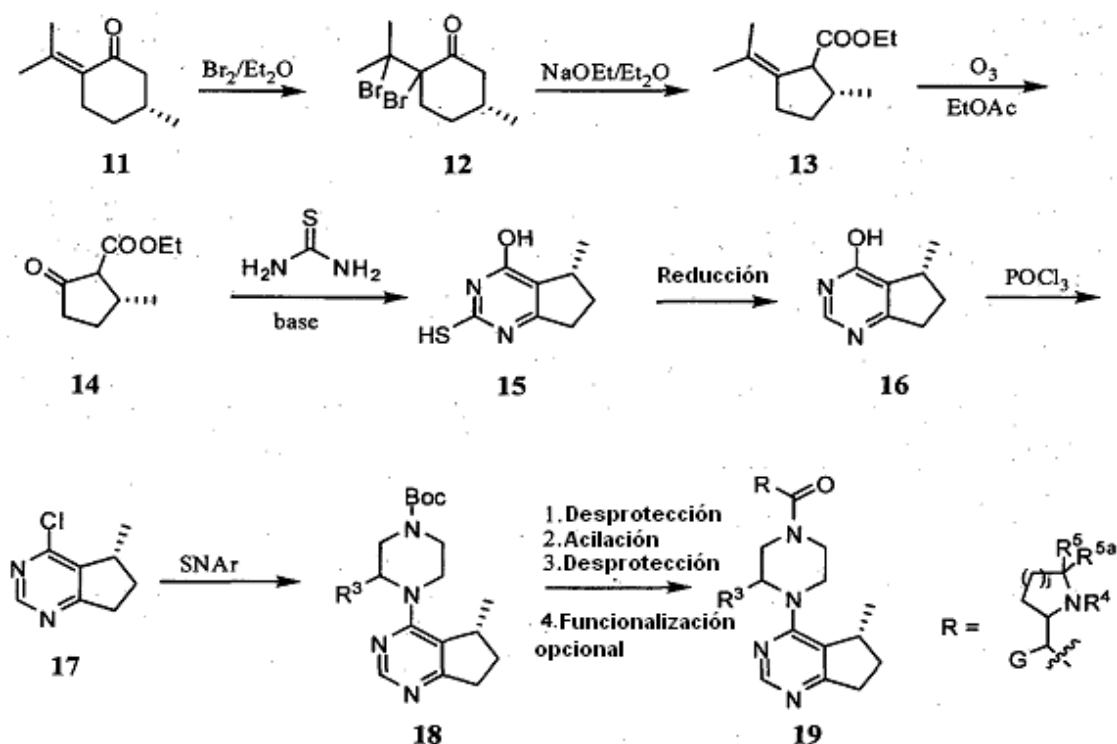
Para fines ilustrativos, los Esquemas 1-8 muestran métodos generales para preparar los compuestos de la presente invención, así como compuestos intermedios fundamentales. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos que sigue a continuación. Los expertos en la materia observarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque algunos materiales de partida y reactivos específicos se representan en los Esquemas y se analizan a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar diversos derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados con los métodos que se describen a continuación se pueden modificar adicionalmente a la vista de la presente divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.



Esquema 1

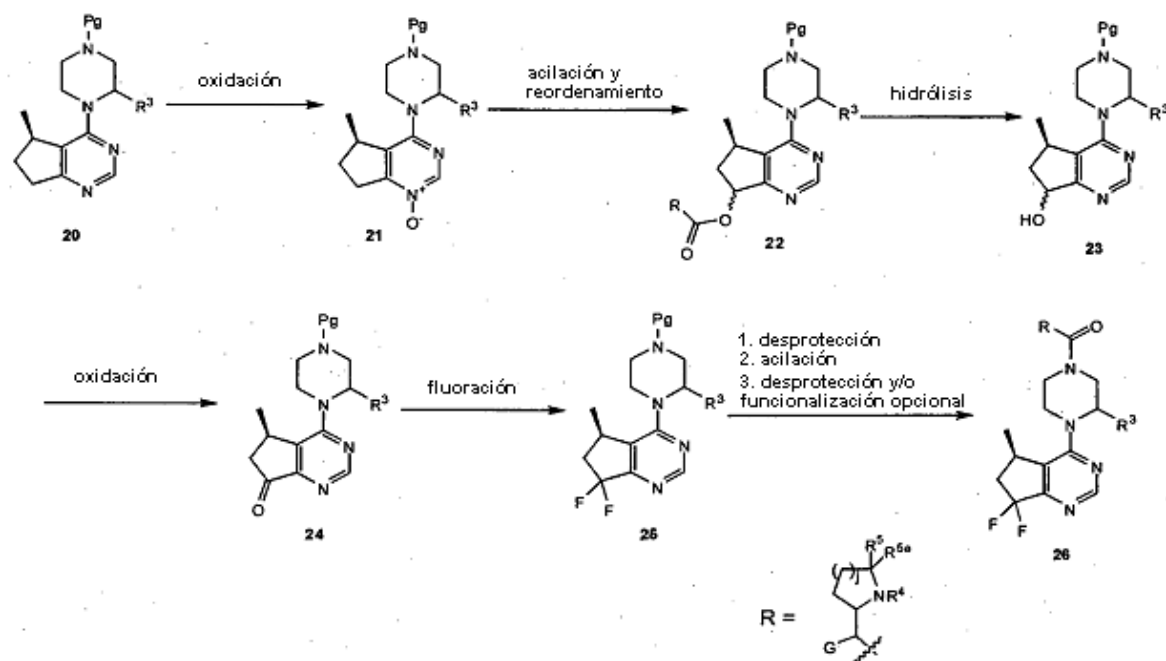
El Esquema 1 muestra un método para preparar compuestos de fórmula general 10. La condensación de un ácido fenil acético sustituido apropiadamente (1) con un agente auxiliar quiral (por ejemplo, una oxazolidinona de Evans (2)) se puede realizar usando un cloruro de ácido, tal como cloruro de pivalóilo como agente de activación en presencia de una base de amina terciaria, tal como base de Hunig. La reducción de la lactama (4) con un agente reductor (por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio ("DIBAL-H") de -78 °C a 25 °C), e inactivación con metanol y en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico ("pTsA") produce el metoxiheterociclo intermedio (5). La condensación de (3) y (5) se puede realizar usando un ácido de Lewis apropiado y una base suave (por ejemplo, tetracloruro de titanio y diisopropiletilamina) para formar un heterociclo sustituido en la posición 2 (6). Puede ser necesario que esta reacción se realice a baja temperatura (por ejemplo, de -100 °C a 0 °C) para obtener

- diastereoselectividad aceptable en la reacción. La hidrólisis del agente auxiliar quiral usando una base (por ejemplo, LiOH, H₂O₂) de 0 °C a 50 °C produce el ácido carboxílico (7). Un análogo totalmente elaborado se puede sintetizar mediante acoplamiento de un ácido (7) al compuesto intermedio de piperazina (8) usando condiciones de formación de enlaces peptídico (por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio ("HBTU"), N,N-diisopropiletilamina ("DIEA") de 0 °C a 50 °C). La desprotección del compuesto (9) usando ácido anhidro (por ejemplo, HCl en dioxano) produce la amina libre. Si se desea, la aminación reductora de esta amina (usando un aldehído y agente reductor (por ejemplo, NaBH(OAc)₃)), alquilación o acilación en condiciones convencionales permite la preparación de la amina terciaria (10).
- 10 El uso de un agente auxiliar quiral alternativo, una estereoquímica diferente de la del agente auxiliar de Evans o condiciones/reactivos de reacción puede conducir a estereoisómeros alternos del producto que se está aislando, proporcionando una ruta general para estereoquímicas absolutas alternativas del compuesto 6.



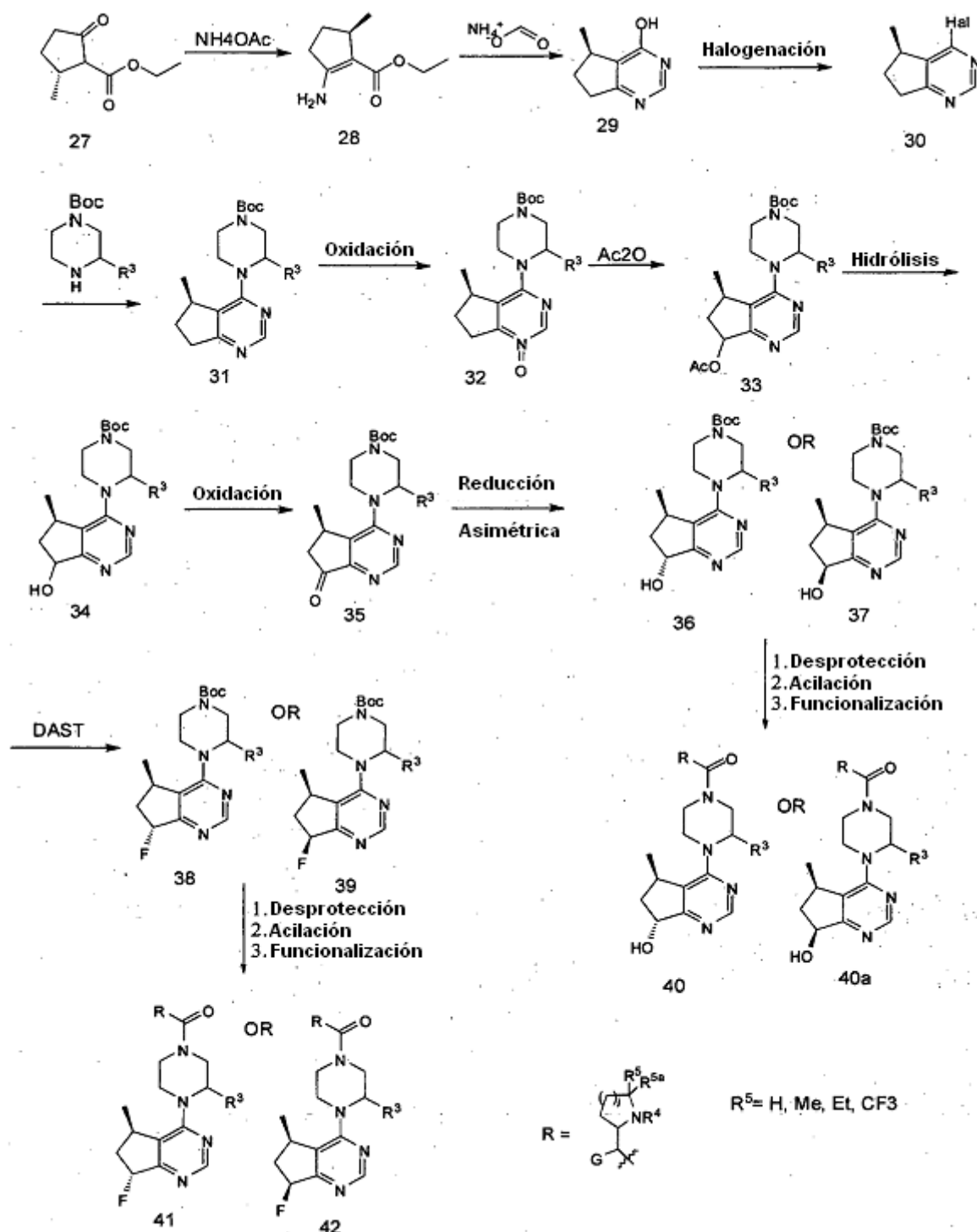
Esquema 2

- 15 El Esquema 2 muestra un método para preparar compuestos 19 de Fórmula I en la que R², R^{2a} y R¹ son hidrógeno y R^{1a} es metilo. De acuerdo con el Esquema 1, el compás de intermedio 13 se puede preparar mediante bromación de la (+)-pulegona 11 para proporcionar el de dibromuro 12, seguido de tratamiento del dibromuro 12 con una base tal como etóxido sódico. La ozonólisis del pulegenato 13 proporciona el cetoéster 14. El anillo de pirimidina se forma por reacción del cetoéster 14 con tiourea en presencia de base tal como KOH. El grupo mercapto en la posición 2 del compuesto 15 se elimina por reducción con de catalizador tal como Ni Raney en amoníaco. La cloración de la hidroxipirimidina 16 proporciona la 4-cloropirimidina 17. La reacción de S_NAr de la cloropirimidina 17 con piperazina proporciona el compuesto intermedio 18. Después de desprotección del compuesto intermedio 18, la acilación de los derivados de piperazina con un aminoácido sustituido apropiadamente seguido de una segunda etapa de desprotección y funcionalización adicional opcional proporciona el compuesto 19.



Esquema 3

El Esquema 3 ilustra un método para preparar el compuesto 26 de Fórmula I en la que R^1 es metilo, R^2 y R^{2a} son F, y R^{1a} es H. De acuerdo con el Esquema 3, la oxidación del compuesto 20 (preparado de acuerdo con el método del Esquema 2) en el que Pg es un grupo protector de amina apropiado (véase Protective Groups in Organic Synthesis de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7, para grupos protectores de amina adecuados) usando un agente de oxidación apropiado tal como ácido meta-cloroperbenzoico ("m-CPBA"), Oxone, etc., a una temperatura adecuada (por ejemplo, de 0 °C a temperatura ambiente) en un disolvente apropiado tal como diclorometano ("DCM") o cloroformo proporciona el N-óxido 21, que a continuación se puede acilar con un anhídrido apropiado, tal como anhídrido acético, y calentar para formar una mezcla de ésteres 22. La hidrólisis del éster usando una base acuosa, tal como NaOH o LiOH, proporciona la mezcla de alcoholes secundarios 23, que a continuación se puede oxidar en condiciones convencionales (véase *Comprehensive Organic Transformations* de Larock para ejemplos apropiados de la oxidación de alcoholes a cetonas) para dar la cetona 24. El tratamiento de 24 con un reactivo de fluoración, tal como DAST o Deoxo-Fluor, en un disolvente apropiado, tal como DCM o cloroformo, proporciona el compuesto gem-difluoruro 25. La retirada del grupo protector de nitrógeno del compuesto 25 en condiciones apropiadas (véase Protective Groups in Organic Synthesis de Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7), proporciona la amina desprotegida correspondiente (no se muestra). La acilación de la piperazina desprotegida usando un reactivo de acoplamiento convencional (véase, por ejemplo, Principles of Peptide Synthesis de Miklos Bodanszky), en presencia o ausencia de una base de amina terciaria, y en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilformamida ("DMF"), DCM, cloroformo, tetrahidrofurano ("THF"), etc) con un aminoácido apropiadamente protegido, seguido de retirada del grupo protector, funcionalización opcional adicional proporcional compuesto 26.



Esquema 4

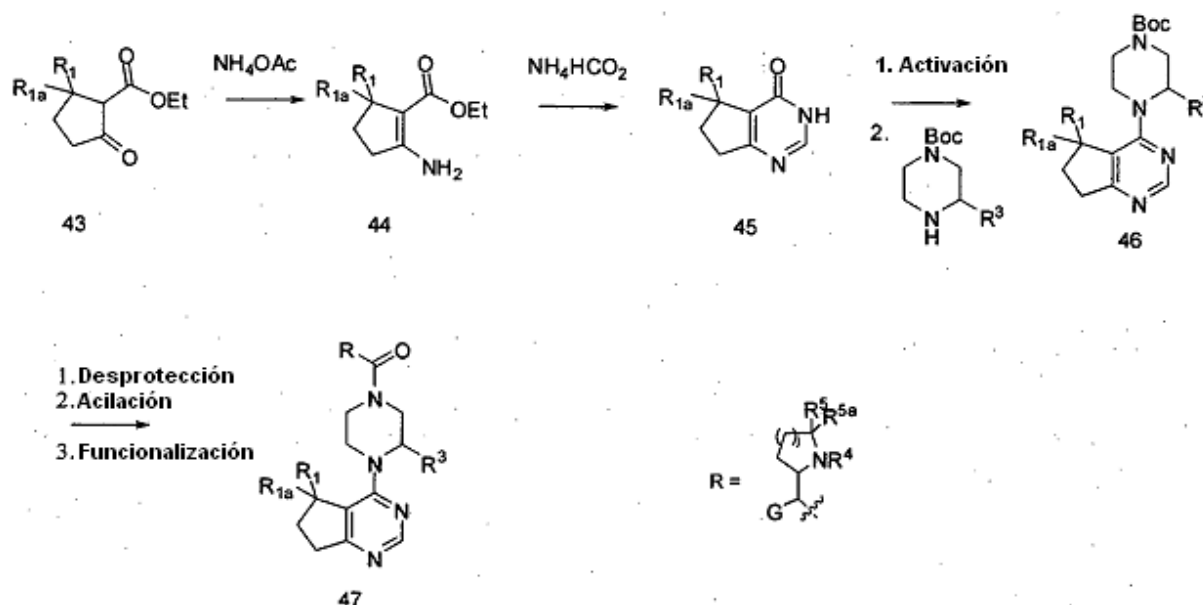
El Esquema 4 muestra un método para preparar los compuestos 40, 40a, 41 y 42. De acuerdo con el Esquema 4, la aminación del compuesto 27 usando un síntón de amoníaco proporciona compuesto 28. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato amónico en presencia de formamida de 50 °C a 250 °C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 29. La activación del compuesto 29 usando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 proporciona la pirimidina 30 activada. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0 °C a 150 °C proporciona la piperidina 31. La oxidación, usando, por ejemplo, m-CPBA u Oxone de -20 °C a 50 °C proporciona el N-óxido 32. El tratamiento con un agente de acilación (por ejemplo, anhídrido acético) seguido de calentamiento (de 40 °C a 200 °C) provoca la transposición para dar el compuesto 33. La hidrólisis,

usando, por ejemplo LiOH o NaOH de 0 °C a 50 °C proporciona el alcohol 34. La oxidación, usando por ejemplo, condiciones de Swern, MnO₄ o complejo de piridina-SO₃ a temperaturas apropiadas proporcionan la cetona 35. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador de Corey-Bakshi-Shibata ("catalizador de CBS") o un agente reductor de borohidruro en presencia de un ligando quiral da lugar ya sea a la estereoquímica (R) o la (S) en el alcohol 36 o 37. Como alternativa, se podría usar un agente reductor no quiral (por ejemplo, H₂, Pd/C), lo que permite que el grupo metilo en la unidad de ciclopentano proporcione selectividad facial y diastereoselectividad. Si la reducción proporciona una diastereoselectividad menor, los diastereómeros se podrían separar, por ejemplo, mediante cromatografía, cristalización o derivatización. El tratamiento del compuesto 36 o 37 con un agente de fluoración (por ejemplo, DAST de -20 °C a 100 °C) proporciona los análogos fluorados con estereoquímica invertida 38 o 39 respectivamente. Por último, la retirada del grupo t-butoxicarbonilo ("Boc"), usando, por ejemplo, ácido de 0 °C a 50 °C, acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, retirada de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 41 y 42.

Como alternativa, la retirada del grupo Boc de 36 o 37, usando, por ejemplo, ácido de 0 °C a 50 °C, acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, retirada de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) proporciona los compuestos finales 40 y 40a.

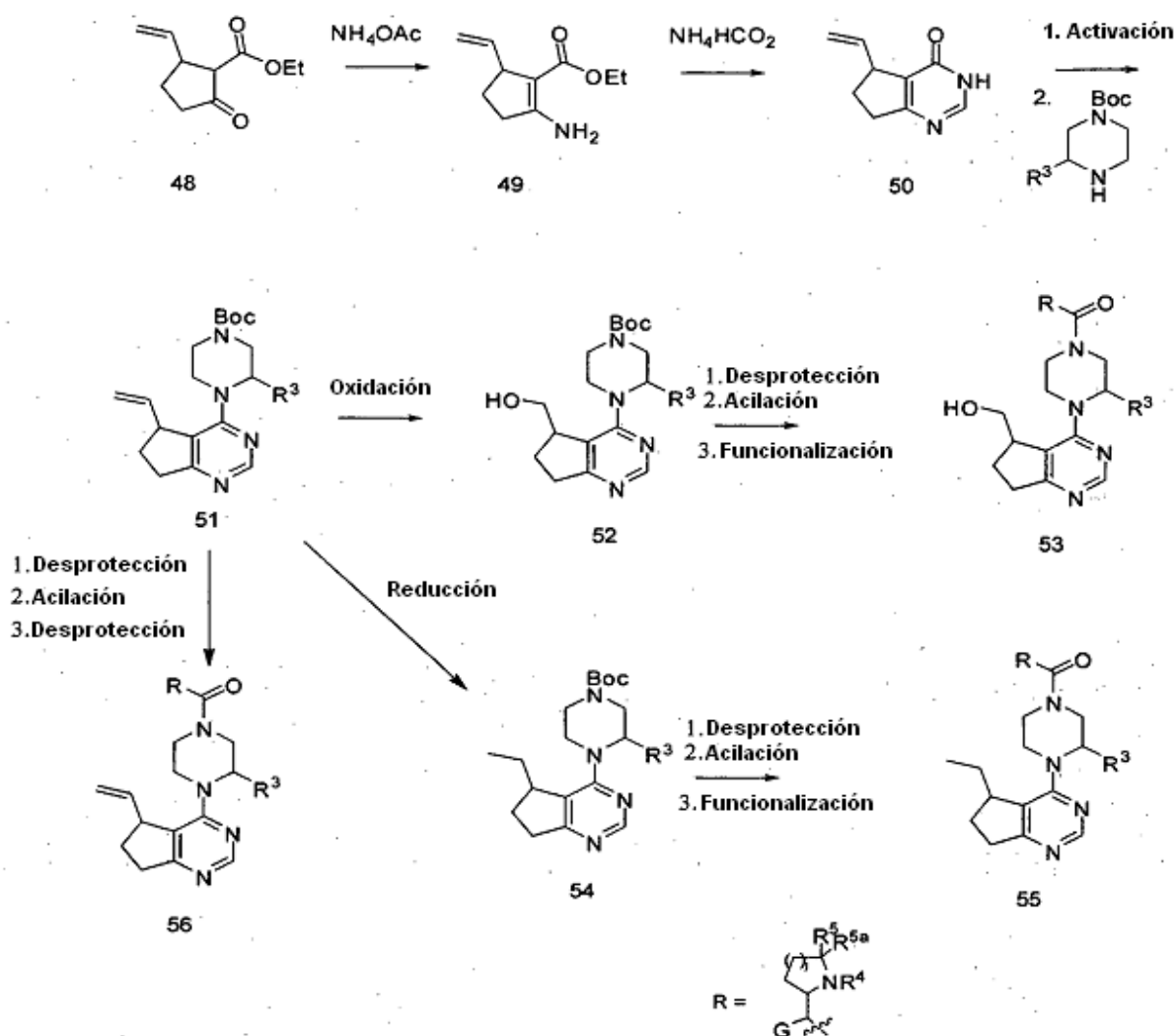
Como alternativa, el compuesto 34 se podría funcionalizar opcionalmente y a continuación separar mediante técnicas de cromatografía diastereoméricas seguido de desfuncionalización opcional (por ejemplo, véase el Esquema 8) para dar los compuestos tanto 36 como 37.

En el Esquema 4, R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₄, o R⁵ y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros o heterociclo de 5-6 miembros, en el que el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno.



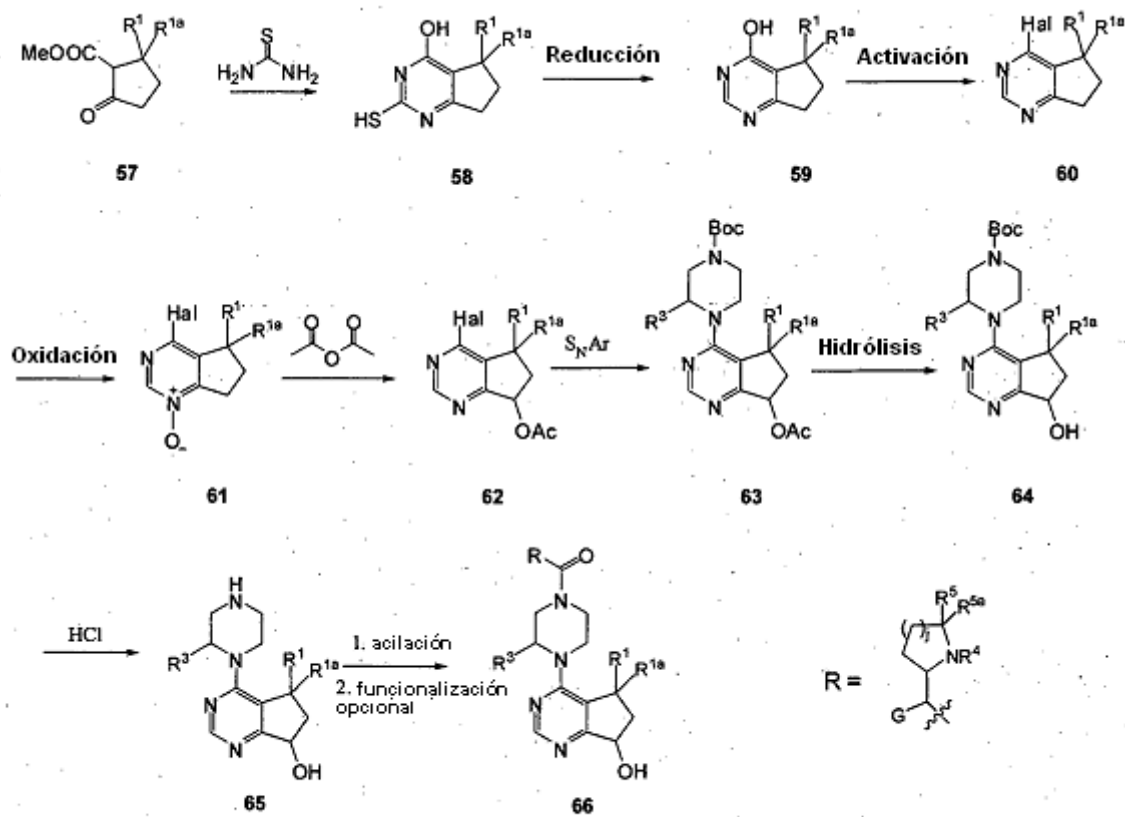
Esquema 5

El Esquema 5 muestra un método para preparar el compuesto 47. De acuerdo con el Esquema 5, la aminación del compuesto 43 usando un síntón de amoniacal proporciona el compuesto 44. La formación de piridina usando, por ejemplo, formiato amónico en presencia de formamida de 50 °C a 250 °C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 45. La activación del compuesto 45 usando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂ proporciona la piridina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituída adecuada de 0 °C a 150 °C proporciona la piperidina 46. La retirada del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido de 0 °C a 50 °C, acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, retirada de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 47. A continuación, estos análogos se pueden someter a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



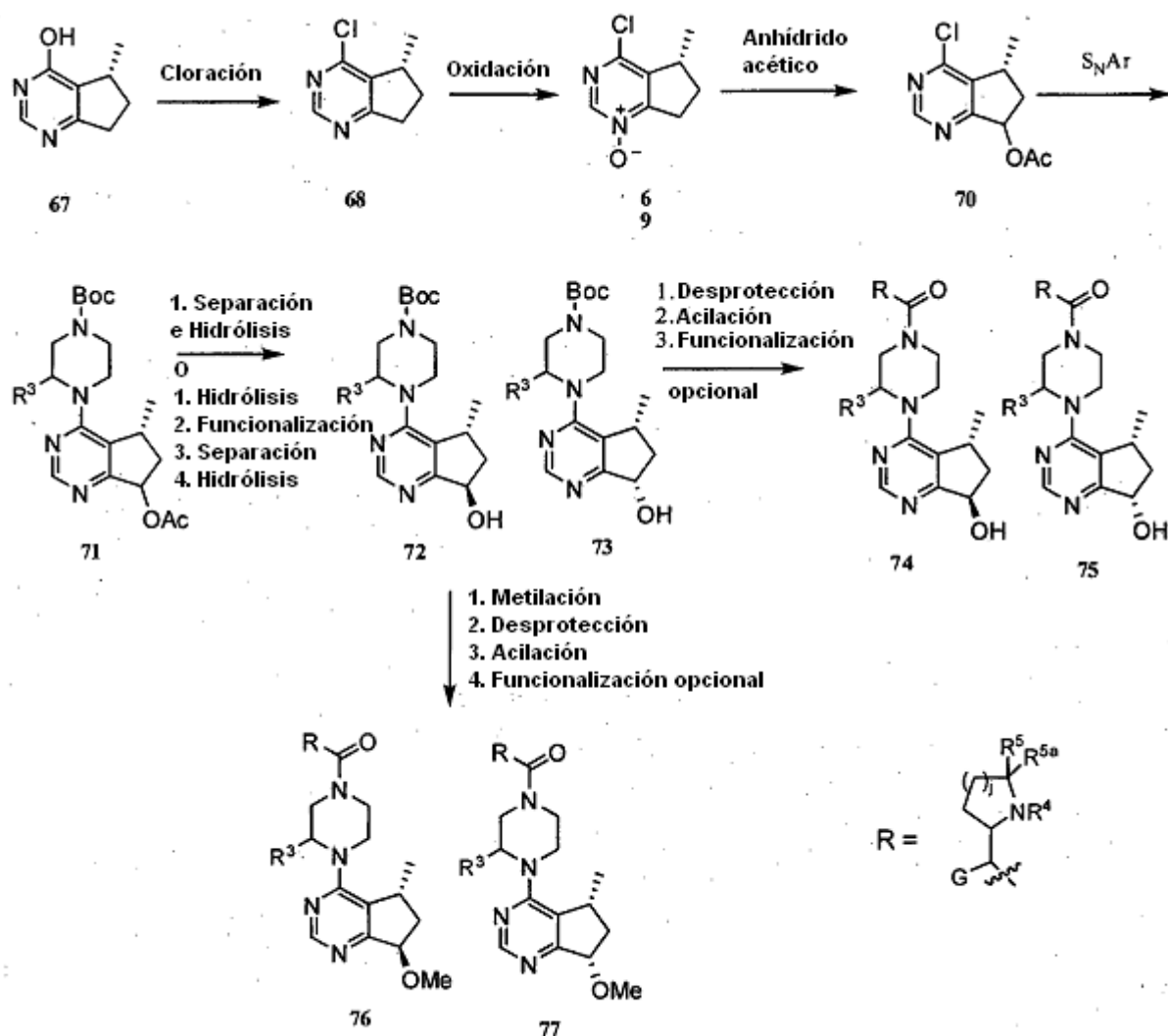
Esquema 6

El Esquema 6 muestra un método para preparar los compuestos 53, 55 y 56, que incluyen una última etapa de funcionalización de R^1 . De acuerdo con el Esquema 6, la aminación del compuesto 48 usando un síntón de amoniaco proporciona el compuesto 49. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato amónico en presencia de formamida de 50 °C a 250 °C y/o a presión elevada proporciona la unidad bicíclica 50. La activación del compuesto 50 usando, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 proporciona la pirimidina activada y el desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0 °C a 150 °C proporciona la piperidina 51. La olefina se puede dejar intacta o se puede funcionalizar, usando por ejemplo, ozono de -100 °C a -50 °C, seguido de un tratamiento reductor (por ejemplo, NaBH_4) que puede proporcionar el derivado de hidroximetilo 52. Como alternativa, la reducción de la olefina, usando, por ejemplo, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ de 0 °C a 50 °C de 1 atm a 50 atm proporciona el derivado de etilo 54. La desprotección posterior del grupo Boc, usando, por ejemplo, ácido de 0 °C a 50 °C, acilación usando un aminoácido funcionalizado apropiadamente y la funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, retirada de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir nuevos sustituyentes) da lugar a los compuestos finales 53, 55 y 56. A continuación, estos análogos se pueden someter a técnicas de separación para dar los enantiómeros individuales.



Esquema 7

El Esquema 7 muestra un método para preparar el compuesto 66 de Fórmula I en la que R^2 es OH y R^{2a} es H. La formación de la pirimidina 58 se puede realizar mediante la reacción del cetoeséster 57 con tiourea en presencia de una base tal como KOH en un disolvente apropiado, tal como etanol. Después de reducción del grupo mercapto del compuesto 58 en condiciones de reducción convencionales (por ejemplo, Ni Raney y NH_4OH) para proporcionar el compuesto 59, la hidroxipirimidina 59 se puede activar en condiciones convencionales (por ejemplo, POCl_3 en DIEA/dicloroetileno ("DCE")) para proporcionar el compuesto 60. A continuación, el compuesto 60 se oxida en condiciones convencionales (por ejemplo, m-CPBA en un disolvente apropiado tal como CHCl_3) para dar el óxido de pirimidina 61. El tratamiento del óxido de pirimidina con anhídrido acético proporciona el producto de transposición 62. El compuesto 63 se obtiene por reacción del compuesto 62 con una piperidina sustituida apropiadamente en condiciones de reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ convencionales para proporcionar el compuesto 63. El compuesto 63 se hidroliza para proporcionar el compuesto 64, que a continuación se desprotege para producir el compuesto intermedio 65. La acilación de la piperazina ciclopenta[d]pirimidina 65 con un aminoácido apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, seguido de funcionalización opcional, proporciona el compuesto 66 de Fórmula I.

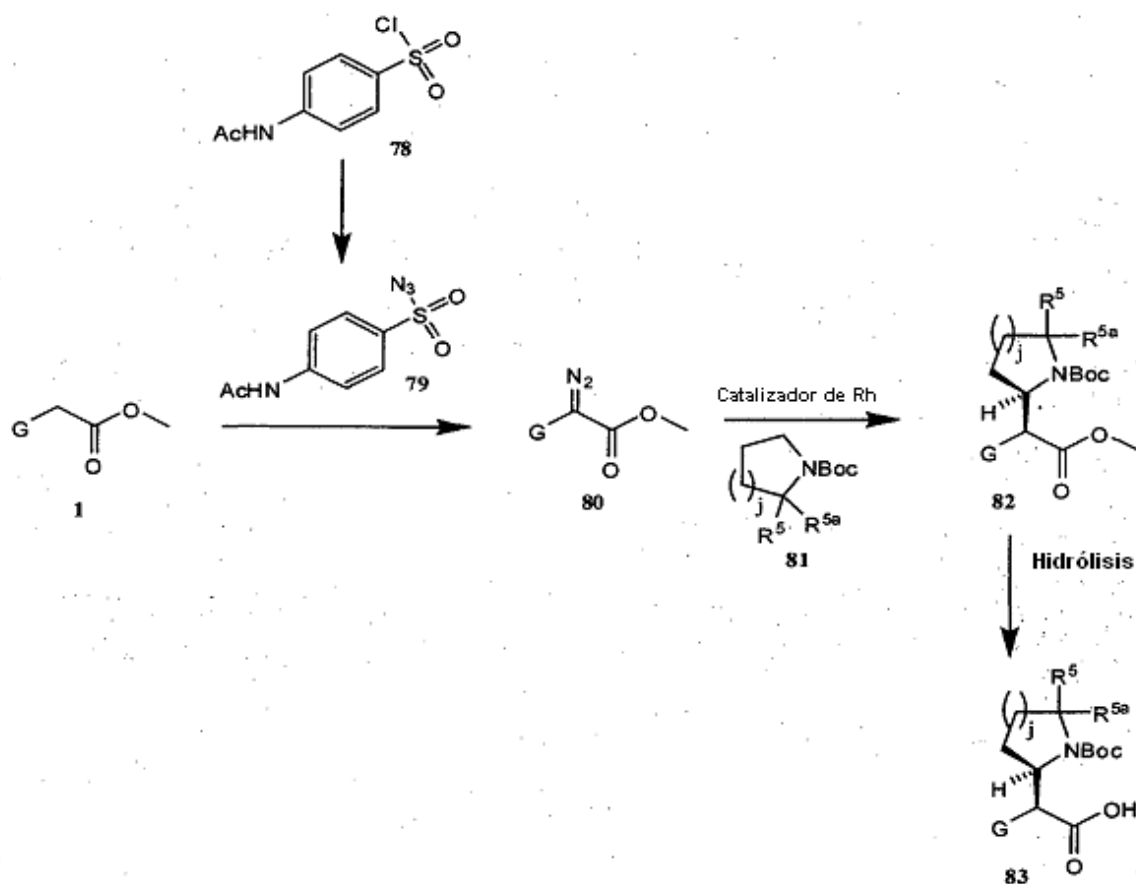


Esquema 8

El Esquema 8 muestra un método para preparar los compuestos 74, 75, 76 y 77 de Fórmula I, en la que R¹ es metilo y R² es cualquiera de hidroxilo o metoxi. De acuerdo con el Esquema 8, la cloración de la hidroxipirimidina 67 en condiciones convencionales (por ejemplo, POCl₃) proporciona la 4-cloropirimidina 68. La oxidación de la 4-cloropirimidina 68 con un agente de oxidación tal como m-CPBA o peróxido de hidrógeno proporciona el N-óxido 69. La transposición del N-óxido 69 con anhídrido acético proporciona el compuesto intermedio 70. El compuesto 70 se hace reaccionar con la piperazina deseada para proporcionar el compuesto 71. El compuesto 71 se somete a separación (por ejemplo, HPLC con una fase estacionaria quiral) y a continuación se hidroliza después del tratamiento con una base tal como hidróxido de litio para proporcionar los compuestos 72 y 73, respectivamente. A continuación, los compuestos 72 y 73 se someten a desprotección (por ejemplo, HCl 4 N/dioxano para un grupo Boc), y a continuación se hacen reaccionar con el aminoácido apropiado y se funcionalizan opcionalmente (por ejemplo, aminación reductora, alquilación, acilación, etc.) para proporcionar los compuestos 74 y 75, respectivamente.

Como alternativa, el grupo 7-hidroxilo de los compuestos 72 y 73 se puede alquilar con reactivo de alquilación tal como haluro de alquilo (por ejemplo, MeI) en presencia de una base tal como NaH o KOH, seguido de desprotección (por ejemplo, HCl 4 N/dioxano para un grupo Boc); se hace reaccionar con el aminoácido apropiado y se funcionaliza opcionalmente (por ejemplo, aminación reductora, alquilación, acilación, etc.) para proporcionar los compuestos 76 y 77, en los que R² es metoxi.

Como alternativa, el compuesto 71 se puede hidrolizar (por ejemplo, una base tal como LiOH) y a continuación se puede funcionalizar para facilitar la separación (por ejemplo, cloruro de 4-nitrobenzoílo, trietilamina), separar a continuación hidrolizar (por ejemplo, una base tal como hidróxido de litio) para dar los alcoholes 72 y 73.

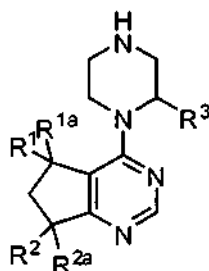


Esquema 9

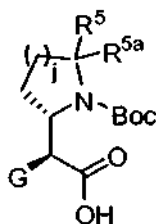
El Esquema 9 muestra un método para formar la unidad de aminoácido protegida 83, con una estereoquímica alternativa a la representada en el compuesto 7. Un éster adecuado (por ejemplo, el compuesto 1) se puede convertir en el análogo diazo 80 por tratamiento con una azida adecuada (por ejemplo, 4-acetamidobenzenosulfonyl azida, 79; se puede obtener por sí mismo mediante el tratamiento del cloruro de sulfonilo, 78, con azida sódica en acetona/agua a 0 °C a temperatura ambiente), por ejemplo, en acetonitrilo en presencia de una base de amina (por ejemplo, DBU) a -20 °C a temperatura ambiente para dar el compuesto 80. Este compuesto, 80, se puede tratar con una amina cíclica 81 apropiadamente protegida y opcionalmente sustituida en presencia de un catalizador de rodio quiral (por ejemplo, $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (Tetraquis[N-[(4-dodecilfenil)sulfonyl]-(L)-prolinato]dirodio)) o catalizadores similares como se informa, por ejemplo, en Davies, Huw ML, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, N° 29, pp. 6897-6907 (1996) y Davies, Huw ML, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, N° 21, pp. 6462-6468 (2003), a temperaturas entre -78 °C y 100 °C para dar el compuesto 82. Al variar el ligando, su estereoquímica o la temperatura, se pueden obtener resultados estereoquímicos alternativos o excesos enantioméricos/diastereoméricos (véase, por ejemplo, Davies, Huw ML, *et al.*, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, N° 21, pp. 6462-6468 (2003) y referencias citadas en ese documento). La hidrólisis posterior, usando por ejemplo, hidróxido de litio, en un sistema de disolvente acuoso-orgánico (por ejemplo, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) a 0 °C a temperatura ambiente proporcionan ácido deseado 83. Este se puede acoplar con cualquiera de los sistemas de núcleo-piperazina (por ejemplo, el compuesto 8) que se describen en los Esquemas 1-8.

Por consiguiente, también se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula I, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8:

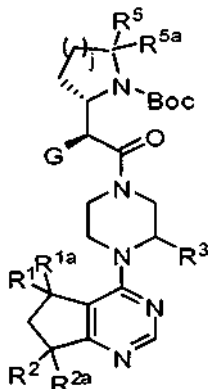


o una sal del mismo, en la que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^3 son como se definen en el presente documento, con un compuesto de Fórmula 7:



5

en la que R^5 , R^{5a} y j son como se definen en el presente documento para preparar un compuesto de Fórmula 9:



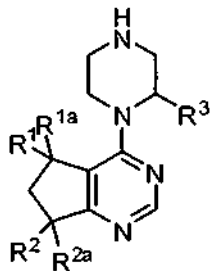
10

- (b) desproteger el compuesto de Fórmula 9; y
- (c) opcionalmente funcionalizar el compuesto de Fórmula 9 para preparar un compuesto de Fórmula I.

Por consiguiente, también se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula I, que comprende:

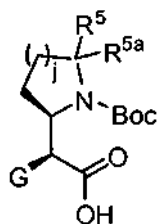
15

- (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 8:

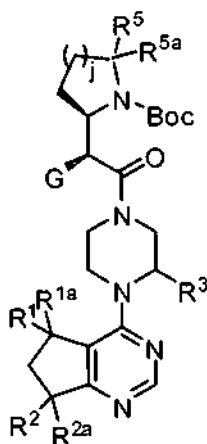


20

o una sal del mismo, en la que R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^3 son como se definen en el presente documento, con un compuesto de Fórmula 83:



en la que R^5 , R^{5a} y j son como se definen en el presente documento para preparar un compuesto de Fórmula 84:



5

(b) desproteger el compuesto de Fórmula 84; y

(c) opcionalmente funcionalizar el compuesto de Fórmula 84 para preparar un compuesto de Fórmula I.

- 10 En la preparación de compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales alejados (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de compuestos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional alejado y las condiciones de los métodos de preparación. Algunos grupos protectores de amino (NH-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-x-carbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección la determina
- 15 fácilmente un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

MÉTODOS DE SEPARACIÓN

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, tales compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, la descripción o nomenclatura de un compuesto en particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros y diastereómeros individuales, como mezclas, racémica o de otro modo, de los mismos. Por consiguiente, la presente invención también incluye todos estos
- 25 isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de la presente invención. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades.

- Puede ser ventajoso separar productos de reacción entre sí y/o de materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo en el presente documento se separan) hasta el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas habituales en la técnica. Por lo general, tales separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación, o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por
- 30 ejemplo: métodos y aparatos de cromatografía en fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; líquida a presión elevada, media y baja; cromatografía analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y en capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y ultrarrápida. Un experto en la materia aplicará técnicas con más probabilidades para conseguir la separación deseada.

- 40 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar por conversión de la mezcla enantiomérica en una

mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, agente auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Algunos enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, básicamente libre de su estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113 (3): 283-302). Algunas mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, que incluye: (1) formación de sales diastereoméricas, iónicas, con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros básicamente puros o enriquecidos en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

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

Como alternativa, con el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Algunos compuestos diastereoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica de implica la preparación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-) mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47: 4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de RMN ^1H para la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Algunos diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía normal y de fase inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento de patente WO 96/15111).

Con el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Algunos enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir con métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tales como isomerías ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones del enlace.

En las estructuras que se muestran en el presente documento, en las que no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral en particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica por una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración en particular, entonces ese estereoisómero se especifica y se define de ese modo.

ADMINISTRACIÓN Y FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía convencional apropiada para la afección a tratar. Algunas vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes para aumento del volumen, y agentes activos adicionales. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

Una formulación habitual se prepara por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos en la materia conocen bien algunos vehículos y excipientes adecuados y se describen en detalle, por ejemplo, en Howard C. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (8ª Ed. 2004); Alfonso R. Gennaro *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20ª Ed. 2000); y Raymond C. Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (5ª Ed. 2005). Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Una realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FORMULA I

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por modulación o regulación de AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble. Algunas afecciones mediadas por AKT proteína quinasa que se pueden tratar usando compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades y trastornos inflamatorios, cardiovasculares hiperproliferativos, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que incluyen cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, microcítico sin diferenciar, macrocítico sin diferenciar, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmón no microcítico, pulmón microcítico; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma, sarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocordoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma del cuello uterino, displasia de cuello uterino previa al tumor), o varios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); (9) Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevus displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma; (12) Mama: mama metastásico; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavity oral; (15) leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros que incluyen enfermedad metastásica resistente; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, reestenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis con injerto de venas, estenosis con injerto de prótesis peri-anastomótica, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a reparación tisular, formación de tejido cicatricial (y puede ayudar en la curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, retrovirales o parasitarias (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.

También se describen métodos para el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por AKT proteína quinasas, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

En el caso del cáncer, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerígenas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) la infiltración de células cancerígenas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o eliminación de células cancerígenas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para terapia para el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la evolución de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá con tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto en particular, condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero con necesidad de tratamiento, pero sin embargo se puede determinar de forma rutinaria por un experto en la materia.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por AKT proteína quinasa.

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

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para tratamiento. En una realización, compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con agentes de quimioterapéuticos. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto antiinflamatorio que funciona mediante un mecanismo de acción diferente. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferentemente actividades complementarias con el compuesto de la presente invención de modo que no se influyen de forma adversa entre sí. Tales moléculas están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para la finalidad pretendida. Los compuestos se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o de forma separada y, cuando se administran por separado esto se puede producir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Tal administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o alejada en el tiempo.

Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech, Inc./OSI Pharm.), Trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech, Inc.); bevacizumab (AVASTIN®, Genentech, Inc.); Rituximab (RITUXAN®, Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), Fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), Letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de Imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), Oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), Leucovorina, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth) Lapatinib (GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonaferinib (SCH 66336), Sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), y Gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), agentes de alquilación tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (libre de Cremophor), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia).

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

También se describe un artículo de fabricación, o se proporciona un "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos que se han descrito anteriormente. En un caso, el kit comprende un envase que contiene un compuesto de la presente invención. Algunos envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales,

jeringas, envase de blíster, etc. El envase se puede formar a partir diversos materiales tales como vidrio o plástico. El envase puede alojar un compuesto de la presente invención o una formulación del mismo que es eficaz para el tratamiento de la afección y puede tener un puesto de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica).

El kit puede comprender adicionalmente una etiqueta o prospecto en el mismo o asociada con el envase. En un caso, la etiqueta o prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de la presente invención se puede usar para tratar un trastorno mediado, por ejemplo, por AKT quinasa. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

En ciertos casos, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la presente invención, tales como comprimidos o cápsulas. Preferentemente, tal kit incluye un número de dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones colocadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un "envase de blíster". Los envases de blíster se conocen bien en la industria de envasado y se usan ampliamente para envasar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras, u otras marcas o con un inserto de calendario, que designarlos días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

Un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de la presente invención contenido en el mismo; y (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para el tratamiento de un trastorno mediado por AKT quinasa. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender también un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables a partir un punto de vista comercial y del usuario, que incluye otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender adicionalmente directrices para la administración del compuesto de la presente invención y, si estuviera presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender adicionalmente directrices para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

En otras situaciones determinadas en las que el kit comprende la composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un envase solo sin dividir, individual. En ciertas situaciones, el kit comprende directrices para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico que prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación i.

Por consiguiente, también se describe un kit para el tratamiento del trastorno o enfermedad mediados por Akt quinasa, en el que dicho kit comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y b) instrucciones para los.

En ciertas situaciones, el kit comprende adicionalmente (c) una segunda composición farmacéutica, en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para el tratamiento del trastorno o enfermedad mediados por Akt quinasa. En ciertas situaciones que comprenden una segunda composición farmacéutica, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración simultánea, secuenciado separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas. En ciertas situaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados. En otras situaciones, dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo envase.

Aunque los compuestos de Fórmula I tienen principalmente valor como agentes terapéuticos para uso en mamíferos, también son útiles siempre que se necesite el control de AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble. Por lo tanto, son útiles como patrones farmacológicos para uso en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La actividad de los compuestos de la presente invención se puede someter a ensayo para AKT proteína quinasas, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales, y/o quinasas de especificidad doble *in vitro*, *in vivo*, o en una línea celular. Algunos ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasas. Algunos ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del individuo para unirse a quinasas y se puede medir ya sea mediante radioetiquetado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del inhibidor/complejo de quinasa y

determinando la cantidad de radioetiqueta unida, o mediante la realización del experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con radioligandos conocidos. Los expertos en la materia conocen bien estos y otros ensayos *in vitro* y en cultivo celular.

5 EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de AKT-1 Quinasa

La actividad de los compuestos que se describen en la presente invención se puede determinar mediante el siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido etiquetado con fluorescencia mediante AKT-1 activa recombinante humano de longitud completa mediante polarización fluorescente usando un kit IMAP disponible en el mercado.

los materiales del ensayo se obtienen a partir de un Kit IMAP a Granel para Ensayo de AKT, N° de producto R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un Tampón de Reacción IMAP (5x). El Tampón de Reacción IMAP diluido 1x contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1 %, NaN₃ al 0,05 %. De forma rutinaria se añade DTT a una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de su uso. También se incluye Tampón de Unión IMAP (5x), y Reactivo de Unión IMAP. La Solución de Unión se prepara como una dilución a 1:400 de Reactivo de Unión IMAP en 1 x de Tampón de Unión IMAP.

El Sustrato de AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Una solución de reserva de 20 µM se prepara en 1 x de Tampón de Reacción IMAP.

Las placas usadas incluyen placas Costar 3657 (382 pocillos fabricada con polipropileno y que tiene un fondo en V, de color blanco) que se usa para dilución del compuesto y para preparación de la mezcla de compuesto-ATP. La placa de ensayo es una ProxiPlate™-384 F de Packard.

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

Para realizar el ensayo, se preparan soluciones de reserva de los compuestos a 10 mM en dimetilsulfóxido ("DMSO"). Las soluciones de reserva y el compuesto de control se diluyen en serie a 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl de compuesto + 10 µl de DMSO) para dar series de dilución 50x en el intervalo de dosificación deseado. A continuación, alícuotas de 2,1 µl de los compuestos en DMSO se transfieren a una placa Costar 3657 que contiene 50 µl de ATP 10,4 µM en 1x de Tampón de Reacción IMAP que contiene DTT 1 mM. Después de mezcla minuciosa, se transfieren alícuotas de 2,5 µl a una placa ProxiPlate™-384 F.

El ensayo comienza mediante la adición de alícuotas de 12,5 µl de una solución que contiene 200 nM sustrato peptídico etiquetado con fluorescencia y AKT-1 4 nM. La placa se centrifuga durante 1 minuto a 1000 g y se incuba durante 60 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpe mediante la adición de 15 µl de Solución de Unión, se centrifuga de nuevo y se incuba durante 30 minutos más a temperatura ambiente antes de su lectura en un Contador de HTS Multietiqueta Victor 1420 configurado para medir polarización de fluorescencia.

Los compuestos de los Ejemplos 1-100 se sometieron a ensayo en el ensayo mencionado anteriormente y se encontró que tenían una CI₅₀ inferior a 1 µM.

Los compuestos de los Ejemplos 1-141 se sometieron a ensayo en el ensayo mencionado anteriormente y se encontró que tenían una CI₅₀ inferior a 1 µM.

50 EJEMPLOS PREPARATIVOS

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas que se describen se pueden adaptar fácilmente para preparar otros compuestos de la invención, y se considera que algunos métodos alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar de forma satisfactoria mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante protección apropiadamente de grupos de interferencia, mediante el uso de otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los que se describen, y/o realizando modificaciones convencionales de condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones desveladas en el presente documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

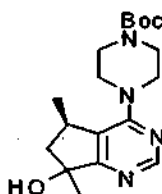
En los Ejemplos y se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, o TCI, y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo. Tetrahidrofurano ("THF"), diclorometano ("DCM"), tolueno, y dioxano se adquirieron en Aldrich en frascos de cierre hermético seguro y

se usaron según se recibieron.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo desecado (a menos que se indique de otro modo) en disolventes anhidros, y por lo general, los Matraces de reacción estaban equipados con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor.

Los espectros de RMN ^1H se registraron en un instrumento de Varian que funcionaba a 400 MHz. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en forma de soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (indicados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual (CDCl_3 : 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como el patrón de referencia. Cuando se informan múltiples picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (duplete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), dd (duplete de dupletes), dt (duplete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hercios (Hz).

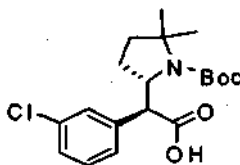
Ejemplo A



4-((5R)-7-Hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de de (R)-terc-butilo 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,120 mmol; véase el Ejemplo 3, Etapa 8) en THF (4 ml) se añadió a una solución 1,5 M de metililitio en éter dietílico (0,088 ml, 0,132 mmol) a -78°C . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g) eludido con EtOAc para dar 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido (29 mg, 69 %). LCMS (APCI+) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 349,1; Tiempo de retención: 2,49 minutos.

Ejemplo B



Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético

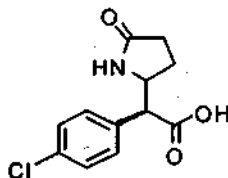
Etapla 1: En un matraz de 1000 ml en atmósfera de N_2 , se añadió ácido 2-(3-clorofenil)acético (3,50 g, 20,51 mmol) a THF seco (300 ml), y los contenidos se enfriaron a 0°C . Se añadió DIEA (3,93 ml, 22,6 mmol) a la solución en agitación, seguido de adición en porciones de cloruro de trimetilacetilo (2,60 g, 21,5 mmol). En un matraz separado, se añadió (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,82 g, 21,5 mmol) a THF seco (75 ml) y se enfrió a -78°C en atmósfera de N_2 . A esta solución en agitación fría se añadió n-BuLi (8,21 ml, 20,5 mmol), y todos los contenidos se agitaron durante 30 minutos a -78°C . A continuación, esta solución se añadió lentamente al anhídrido mixto a 0°C . La reacción se agitó durante 2 horas y se determinó que era completa por TLC (acetato de etilo al 25 %/hexanos, tinción con KMnO_4). La reacción se interrumpió con agua (250 ml) y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Las fases se separaron, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida (de acetato de etilo al 10 %/hexanos a acetato de etilo al 25 %/hexanos) para dar (R)-4-bencil-3-(2-(3-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1,99 g, 6,03 mmol, rendimiento de un 29,4 %). RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,37-7,20 (m, 7H), 7,14 (d, $J = 6,64$ Hz, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,28 (dd, $J_1 = 16,00$ Hz, $J_2 = 33,97$ Hz, 2H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,27 (dd, $J_1 = 3,12$ Hz, $J_2 = 13,27$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1 = 9,37$ Hz, $J_2 = 13,27$ Hz, 1H).

Etapla 2: Una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(3-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0,975 g, 2,96 mmol) en DCM seco (125 ml) se enfrió a -78°C , y se añadió TiCl_4 (3,10 ml, 3,10 mmol). A esta solución fría en agitación se añadió DIEA (0,566 ml, 3,25 mmol) durante 15 minutos. Una solución de 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,881 g, 3,84 mmol) en DCM (20 ml) se añadió a la mezcla fría. La reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C y

a continuación se calentó a -10 °C (hielo/acetona) y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl, se diluyó con DCM (50 ml), agua (50 ml), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite. La TLC (acetato de etilo al 10 %/hexanos) muestra el producto deseado con R_f=0,2. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 %/hexanos - acetato de etilo al 10 %/hexanos) proporcionó el 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,98 g, 1,86 mmol, rendimiento de un 62,9 %). HPLC, 254 nm, pureza de un 100 %, tiempo de retención = 3,86 minutos.

Etapa 3: Se añadió H₂O₂ al 30 % (0,447 ml, 4,65 mmol) a una solución de LiOH-H₂O (0,156 g, 3,72 mmol) en THF/agua (75 ml; 2:1), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,98 g, 1,9 mmol) en THF (15 ml). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se trató con Na₂SO₃ 1 M (10 ml) y se agitó durante 10 minutos. A continuación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró, se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). La porción acuosa se acidificó con HSO₄ (s) hasta un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, se extrajo con DCM/MeOH (3 X 100 ml; 10:1), y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético (0,330 g, 0,897 mmol, rendimiento de un 48,2 %). LC/MS, tiempo de retención = 3,59 minutos, (APCI+) m/z = 284 [M+H, -100 amu, (boc)].

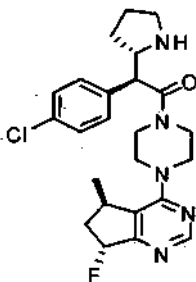
Ejemplo C



Ácido (2S)-2-(4-clorofenil)-2-(5-oxopirrolidin-2-il)acético

El ácido (2S)-2-(4-clorofenil)-2-(5-oxopirrolidin-2-il)acético se puede preparar como se ha descrito en el Ejemplo B, usando 5-metoxi-2-pirrolidinona (disponible en el mercado en proveedores tales como TRC Biomedical Research Chemicals de North York, Ontario, Canadá).

Ejemplo 1



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

Etapa 1: Se disolvió 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,843 g, 2,521 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) y se enfrió a -20 °C. La solución se trató con DAST (0,9992 ml, 7,562 mmol) y se agitó a -20 °C durante 100 minutos. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió con hielo y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se separó. La fase acuosa (pH de aproximadamente 1) se extrajo con cloruro de metileno (2 X), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ al 6 % (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta un aceite de color oscuro (0,91 g). Este material se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 40S, carga con eluyente) y se eluyó con Hexano/acetato de etilo a 2:1 ("EtOAc"). El 4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (0,6138 g, 72 %) se recuperó limpiamente. El 4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,6138 g, 1,825 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de HCl en dioxano (11,40 ml, 45,61 mmol; 4M) se añadió gota a gota, y a continuación la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente a la vez que se agitaba durante 60 horas. La mezcla

de reacción se concentró al vacío, se volvió a suspender en MeOH y se volvió a concentrar (3 X). El residuo se disolvió en MeOH (3,7 ml) y se añadió gota a gota a un matraz en agitación rápida que contenía éter (100 ml). El sólido se filtró en una manta de gas nitrógeno, se lavó con éter and y se secó con gas nitrógeno para dar diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en forma de un sólido (539 mg, 96 %). LC/MS (APCI)⁺ m/z 237,2.

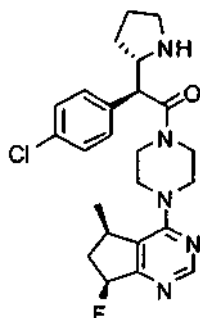
Etapla 2: Ácido 2-(4-clorofenil)acético (20,00 g, 117,2 mmol) y (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (10,39 g, 58,62 mmol) se combinaron en tolueno (100 ml). Se añadió trietilamina (32,68 ml, 234,5 mmol), y la solución se calentó a 80 °C. Una solución de cloruro de pivaloilo (14,42 ml, 117,2 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió gota a gota. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió y se lavó con HCl 2 N (2 X), agua, Na₂CO₃ al 5 % (2 X), NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un sólido (aproximadamente 10 g). El sólido en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ se eluyó con hexano/acetato de etilo a 4:1. La (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona se recuperó en forma de un sólido (15,4 g, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,34-7,26 (m, 7 H), 7,16-7,11 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 4H), 3,26 (dd, J₁ = 2,9, J₂ = 13,2, 1H), 2,76 (dd, J₁ = 9,3, J₂ = 13,2, 1H).

Etapla 3: El 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,33 g, 66,57 mmol) se disolvió en Et₂O (60 ml) y se enfrió a -78 °C. La suspensión se trató gota a gota con DIBAL-H (45,27 ml, 67,90 mmol) [1,5 M en tolueno], y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con un baño y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,075 g) en MeOH (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión de color blanco se concentró al vacío hasta un sólido de color blanco. Este se volvió a suspender en una mezcla de sal de Rochelle (0,5 N) y acetato de etilo. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. Una solución de cloruro de titanio (IV) (10,007 ml, 10,007 mmol) [1 M en tolueno] se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,000 g, 9,0970 mmol) disuelta en diclorometano (20 ml). Después de 5 minutos, se añadió diisopropiletilamina (1,7430 ml, 10,007 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se enfrió a -20 °C. Se añadió una solución de 2-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5549 g, 13,646 mmol) disuelto en diclorometano (20 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 75 minutos. La mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (aproximadamente 100 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. En la cita recuperado se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo a 8:1. El 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se recuperó en forma de una espuma pegajosa, (1,8 g, 40 %). MS (APCI)⁺ [M+Na] 521,1.

Etapla 4: Se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,04709 g, 1,122 mmol) a una solución de THF/agua (3:1, 19 ml) y se agitó hasta que se disolvió. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con peróxido de hidrógeno al 30 % (0,2314 ml, 2,244 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,280 g, 0,5611 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Sin embargo, la cromatografía en capa fina ("TLC") no mostró mucha evolución. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂SO₃ 1,5 M (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se separó. La porción acuosa se lavó (2 X) con Et₂O y a continuación se ajustó hasta un pH de 1 con HCl 3 N. La porción acuosa se extrajo (3 X) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X), NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta un aceite pegajoso que solidificó lentamente (0,15 g, 81 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,30 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapla 5: Diclorhidrato de (5R,7R)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,050 g, 0,16 mmol) se combinó con ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,055 g, 0,16 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,57 mmol) y HBTU (0,061 g, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por concentración al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con hexanos / acetato de etilo a 2:1. El producto se disolvió en dioxano (1 ml) y se trató con una solución de HCl 4 M en dioxano (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentró al vacío para producir clorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0,060 g, rendimiento de un 81 %). MS (APCI)⁺ [M+H] 458,2.

Ejemplo 2



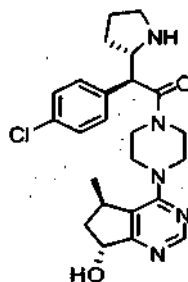
5 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

10 Etapa 1: Se disolvió 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,190 g, 3,558 mmol) en cloruro de metileno (55 ml) y se encendió a -20 °C. La solución se trató con DAST (1,410 ml, 10,68 mmol) y se agitó a -20 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con hielo y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con NH₄Cl saturado y se separó. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un aceite. Este aceite se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 40S, carga con cloruro de metileno) a continuación se eluyó con MeOH al 2,5 %/DCM y a continuación con MeOH al 3,5 %/DCM. Las fracciones mixtas se concentraron, y el material se volvió a cromatografía en SiO₂ (Biotage 40S, carga con DCM) y se eluyó con 2 hexano/EtOAc. El producto se recogió en forma de un aceite para dar 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,725 g, 61 %). LCMS (APCI+) m/z 337,0 [M+H]⁺; Rf 3,13 min.

20 Etapa 2: 4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,725 g, 2,155 mmol) se disolvió en dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Una solución de HCl en dioxano (13,47 ml, 53,88 mmol; 4 M) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Un precipitado de color blanco se había formado después de aproximadamente 8 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a suspender en MeOH, y se volvió a concentrar (3 X). El residuo se disolvió en MeOH (de aproximadamente 2 a 3 ml) y se añadió gota a gota a un matraz con agitación rápida que contenía éter (80 ml). El sólido de color blanco se filtró en una manta de gas nitrógeno y se secó en atmósfera de gas nitrógeno para dar diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina en forma de un sólido de color blanco (555 mg, 83 %). LCMS (ESI+) m/z 237,2 [M+H]⁺; Rf. 1,70 min.

30 Etapa 3: Se preparó diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, usando diclorhidrato de (5R,7S)-7-fluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,66 g, 89 %). MS (APCI+) [M+H] 458,2

Ejemplo 3



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

Etapa 1: Pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) se enfrió a -78 °C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonólisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En este punto, se

detuvo la generación de ozono, y la reacción se retiró del baño con hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se volvió de color amarillo. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y se añadió Zn en polvo (65 g, 993 mmol) se en porciones durante 30 minutos. A continuación, se permitió que la agitación de la reacción durante 2

- 5 horas, punto en el que la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite para retirar el cinc en polvo. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con NaOH acuoso y NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 X 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron para dar 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (2R)-etilo en formar un líquido de color marrón (107 g, 95 %).
- 10 Etapa 2: Se añadió acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una solución de 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de (R)-etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, tras lo cual se completó tal como se consideró mediante TLC y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H₂O, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para dar 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (102 g, rendimiento de un 97 %) en forma de un aceite de color naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

- 15 Etapa 3: Una solución que contenía 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de (R)-etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato amónico (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) se calentó a una temperatura interna de 150 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se transfirió a un matraz de extracción individual de 2 l. A continuación, se retiró el exceso de formamida mediante destilación asalto vacío. Una vez que se dejó de producir formamida, el aceite restante en el recipiente en reposo se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 X 200 ml). Los lavados a cursos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en una
- 20 cantidad mínima de DCM, y esta solución se añadió usando un embudo de decantación a una solución agitada de éter (aproximadamente 5 volúmenes de éter con respecto a la solución de DCM), haciendo que se formara algún precipitado. Este precipitado se retiró por filtración a través de un embudo de fritas de tamaño medio que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró, la trituración a partir de éter se repitió dos veces más y a continuación se secó en una línea de alto vacío para dar (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, rendimiento de un 65,00 %) en forma de un sonido pastoso. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.

- 25 Etapa 4: Se añadió POCl₃ puro (463,9 ml, 5067 mmol) lentamente mediante embudo de adición a una solución a 0 °C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 l). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo y se agitó durante 70 minutos. La reacción se completó tal como se determina por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de POCl₃ sé inactivo en 4 porciones como sigue a continuación: la mezcla de reacción se transfirió a embudo de decantación y se dejó gotear en un vaso de precipitados que contenía el hielo y solución saturada de NaHCO₃ enfriado en un baño de hielo. Una vez que la adición de cada porción de la mezcla de reacción se completó, la mezcla inactiva se agitó 30 minutos para asegurar la destrucción completa de
- 30 POCl₃ antes de transferirlo al embudo de decantación. La mezcla se transfirió al embudo de decantación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice como sigue a continuación: se suspendió gel de sílice (1 kg) en hexano:acetato de etilo a 9:1 en un embudo con fritas de 3 l, sílice sedimentada al vacío, con tope de con arena. El producto en bruto se cargó con una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó usando matraces de brazos laterales de 1 l al vacío. Los productos secundarios de R_f elevado se eluyeron en primer lugar, a continuación (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, rendimiento de un 61,09 %) en forma de un aceite. Se añadieron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 g, 187 mmol) a una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmol) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche (17 horas), tras lo cual se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice eluyendo primero con hexanos:acetato de etilo a 2:1 hasta que el producto eluía limpiamente, a continuación un gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:5 para dar 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (42,0 g, rendimiento de un 74,1 %) en forma de un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

- 35 Etapa 5: Máx. de un 77 % de sólido. Se añadió m-CPBA (23,9 g, 107 mmol) en porciones a una solución a 0 °C de 4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. HPLC parecía similar después de 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadieron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmol) y otros 0,5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante una noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmol) en H₂O (50 ml) gota a gota mediante un embudo de adición. Esto fue seguido de una solución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmol) en H₂O (70 ml) mediante un embudo de adición (la mezcla se vuelve homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, a continuación la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 X 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 6: Se añadió Ac₂O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido (21,0 g, 62,8 mmol) de la Etapa 5. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90 °C y se agitó durante 100 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se retiró por evaporación rotatoria. El aceite resultante se disolvió en DCM, que a continuación se vertió cuidadosamente en Na₂CO₃ saturado con hielo.

5 La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 100 %) en forma de una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

Etapa 7: Se añadió LiOH·H₂O (6,577 g, 156,7 mmol) a una solución a 0 °C de 4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en THF:H₂O a 2:1 (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y a continuación se calentó a temperatura ambiente. LC/MS parecía igual a las 3 horas y a las 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, que a continuación se añadió NH₄Cl saturado a la mezcla. La mezcla se agitó durante 5 minutos, y la mayor parte del THF se retiró por evaporación rotatoria. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 250 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto vaporizó rápidamente en Biotage 65M: DCM:acetato de etilo a 4:1, a continuación gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:4. Una vez que el producto se estaba eluyendo, entonces el acetato de etilo se lavó abundantemente a través de la columna. A continuación, DCM:MeOH a 30:1 eluyó el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mixtas se volvieron a vaporizar con Biotage 40M usando las mismas condiciones para dar otros 2,99 g que proporcionaron un rendimiento combinado de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo (11,82 g, rendimiento de un 56,38 %) en forma de una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Etapa 8: Una solución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición a una solución de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) a -78 °C en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 minutos, y a continuación se añadió una solución de 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (SR)-terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 ml) lentamente mediante embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante otra 1 hora a -78 °C, tras lo cual se añadió trietilamina pura (18,0 ml, 129 mmol) a la mezcla. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 30 minutos. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 200 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage 65M): la columna se lavó abundantemente con aproximadamente 800 ml de DCM:EtOAc a 4:1, a continuación con gradiente de DCM:acetato de etilo a 1:1 hasta que el producto eluyó, a continuación el producto se eluyó con DCM:EtOAc a 1:4 para dar 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (7,5 g, rendimiento de un 82,3 %) en forma de una espuma. La espuma se concentró (3 X) a partir de DCM/hexanos, que proporcionó una espuma. área > 95 % por HPLC. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

Etapa 9: Trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol; desgasificada con nitrógeno 30 minutos antes de su uso) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de su uso) se añadieron a una solución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 minutos antes de su uso). La mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se añadió un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó bajo presión positiva en atmósfera de nitrógeno durante una noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó en alto vacío. El material impuro se vaporizó en Biotage 65M, se cargó con DCM:acetato de etilo a 1:1 y se vaporizaron 500 ml, a continuación con DCM:acetato de etilo a 1:4 hasta obtener el producto (2ª gota), a continuación gradiente hasta acetato de etilo puro, a continuación DCM:MeOH a 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron en un rotavapor. El residuo se concentró de nuevo a partir de DCM/hexanos para dar una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (secundario) (9,35 g, rendimiento de un 95,3 %) en forma de una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) muestra un 88 % de diastereoselectividad mediante integración de carbinol metino.

Etapa 10: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 20,9 mmol) a 0 °C y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual se añadió NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó 10 minutos, y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se vaporizó en Biotage 65M (hexanos:acetato de etilo a 3:1 cargado en bruto, a continuación hexanos:acetato de etilo a 2:1 eluyó 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y unas cuantas fracciones mixtas). A continuación, se eluyó 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usando hexanos:acetato de etilo a 1:2. Las fracciones con producto se concentraron por evaporación rotatoria para dar 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,55 g, rendimiento de un 84,5 %) en forma de una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl₃) muestra un solo diastereómero. Las fracciones con otro diastereómero se concentraron por evaporación rotatoria para dar 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoilo)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,356 g, rendimiento de un 3,52 %) en

forma de una espuma. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

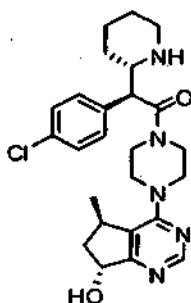
Etapa 11: Se añadió LiOH-H₂O (0,499 g, 11,9 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) a 0 °C en THF:H₂O a 2:1 (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y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

Etapa 12: Se añadió HCl 4 M/dioxano (11,2 ml, 44,9 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche (20 horas). La mezcla se concentró a sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El compuesto en bruto se suspendió en éter, se sonicó, y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de fritas de tamaño medio con presión de nitrógeno, se aclaró con éter, se secó con presión de nitrógeno, y se secó adicionalmente en una línea de alto vacío para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, rendimiento de un 79,8 %) en forma de un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó usando un método análogo.

Etapa 13: Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,1765 g, 0,5194 mmol) se combinó con diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,1596 g, 0,5194 mmol) y a continuación se suspendió en cloruro de metileno (4,5 ml). La suspensión se trató con diisopropiletilamina (0,2714 ml, 1,558 mmol) a continuación con HBTU (0,1970 g, 0,5194 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con Na₂CO₃ al 10 % y a continuación se separó. La porción acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las porciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 4 %/diclorometano para producir 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,256 g, 89 %). MS (ESI+) [M+H]⁺ 556,1 / 558,1.

Etapa 14: El 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,74 g, 1,331 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (8,317 ml, 33,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver y se volvió a concentrar a partir de MeOH tres veces. A continuación, el residuo se volvió a disolver en MeOH (3 ml) y se añadió gota a gota a Et₂O agitado (100 ml). Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se recogió, se lavó con Et₂O, y a continuación se situó al aire en una manta de nitrógeno. El (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona se recuperó en forma de un sólido de color blanco, (0,47 g, 79 %). MS (ESI+) [M+H]⁺ 456,1 / 458,1

Ejemplo 4



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

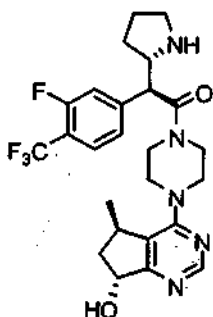
Etapa 1: El 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, usando 2-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35-7,25 (m, 7H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 3H), 3,26 (dd, 1H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,76 (dd, 1H), 1,89-1,61 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2: El ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. MS (APCI-) [M-H] 352,1 / 354,1.

Etapa 3: El 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético. MS (APCI+) [M+H] 570,1.

Etapa 4: La (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-piperidin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo. MS (APCI+) [M+H] 470,2; 2,28 minutos.

Ejemplo 5



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

Etapa 1: (R)-4-Bencil-3-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetil)oxazolidin-2-ona: Una solución de ácido 2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (5,0 g, 22,5 mmol) disuelto en éter (100 ml) se enfrió a 0 °C y a continuación se trató con trietilamina (3,3 ml, 23,7 mmol) y cloruro de pivaloilo (2,9 ml, 23,5 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a -78 °C. Mientras tanto, una solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,99 g, 22,5 mmol) disuelta en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C y se trató lentamente con butillitio (12 ml, 25,2 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y a continuación se añadió mediante una cánula en la solución del anhídrido mixto. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos y a continuación se calentó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió NH₄Cl saturado (50 ml) para interrumpir la reacción. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), (4,9 g, rendimiento de un 57,1 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,59 (t, J = 8,2, 1H), 7,34-7,12 (m, 7H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,39 (d, J = 16, 1H), 4,29 (d, J = 16, 1H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Etapa 2: 2-((S)-2-((R)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: Una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1,6 g, 4,20 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), se enfrió a -78 °C y se trató lentamente con cloruro de titanio (IV) (4,4 ml, 4,40 mmol). Esto fue seguido de tratamiento con diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,36 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos, y se añadió 2-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,97 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1), (1,44 g, rendimiento de un 62,3 %). 7,55 (t, J = 8,2, 1H), 7,38-7,18 (m, 7H), 5,61-5,51 (m, 1H), 4,72-4,56 (m, 2H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,77-2,61 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

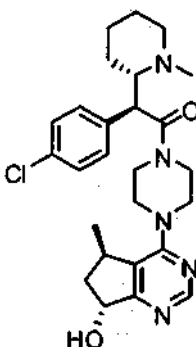
Etapa 3: Ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético: Hidrato de hidróxido de litio (0,22 g, 5,24 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y agua (10 ml) y después se trató con peróxido de hidrógeno (35 % en peso) (1,00 g, 10,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,44 g, 2,62 mmol) en forma de una solución en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con K₂SO₃ al 10 % (4 ml) y NaHCO₃ saturado (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró al vacío, y la fase acuosa se lavó con éter (3 X 50 ml). La fase acuosa

se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se enfrió a 0 °C, y se acidificó con HCl 1 N hasta un pH de 3. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (2 X 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentró al vacío (0,036 g, rendimiento de un 3,52 %). MS (APCI-) [M-H] 389,8.

Etapla 4: 2-((S)-1-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: Se suspendieron ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)acético (0,036 g, 0,092 mmol) y diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,028 g, 0,092 mmol) en diclorometano (5 ml) y a continuación se trató con diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,34 mmol). Esto fue seguido de tratamiento con HBTU (0,036 g, 0,095 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo. (0,040 g, rendimiento de un 72 %). MS (APCI+) [M+H] 608,2.

Etapla 5: (S)-2-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona: Se disolvió 2-((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,040 g, 0,066 mmol) en diclorometano (4 ml) y MeOH (1 ml) y se trató con HCl en dioxano (2 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío para producir el producto deseado (0,033 g, rendimiento de un 99 %). MS (APCI+) [M+H] 508,1; 2,13 minutos.

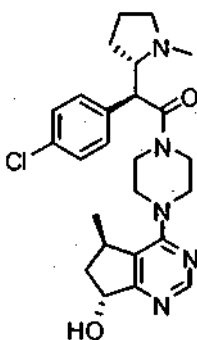
Ejemplo 6



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

Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 7 usando (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-piperidin-2-il)etanona, (0,0056 g, 50 %). MS (ESI+) [M+H] 484,2.

Ejemplo 7

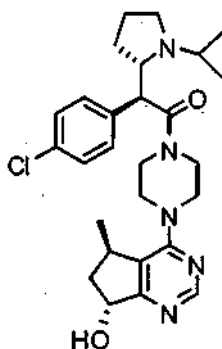


(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona

El diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0,213 g, 0,4027 mmol) se trató con formaldehído acuoso al 37 %

(0,1109 ml, 4,027 mmol), ácido fórmico (0,1519 ml, 4,027 mmol) y agua (400 ul). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado y después se extrajo con cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 X). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y se diluyeron con un gradiente en etapas de MeOH al 2 %/NH₄OH al 1 %/diclorometano a MeOH al 5 %/NH₄OH al 1 %/diclorometano. La base libre se recogió y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de MeOH y a continuación se volvió a disolver en MeOH. La solución se trató con HCl en dioxano (4 M, 1 ml, 4 mmol). La solución se concentró al vacío, se volvió a suspender en MeOH y se volvió a concentrar tres veces. La solución se volvió a disolver en MeOH (lavado con 0,25 ml + 0,125 ml) y se añadió gota a gota a un matraz agitado que contenía Et₂O (15 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos. A continuación, la suspensión se filtró, se lavó con Et₂O y se secó con una manta de nitrógeno. El diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona se recuperó en forma de un sólido (0,117 g, 62 %). MS (ESI+) [M+H] 470,1 / 472,1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 7,47-7,41 (dd, 4H), 5,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 4,11-4,05 (in, 1H), 3,93-3,62 (m, 6H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 3H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,21-1,16 (d, 3H).

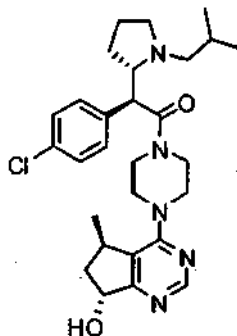
Ejemplo 8



(S)-2-(4-cloropheptil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona

El diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (0,074 g, 0,1399 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (0,50 ml) y se trató con diisopropiletamina (0,04874 ml, 0,2798 mmol), propan-2-ona (0,03082 ml, 0,4197 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,1483 g, 0,6996 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con HCl 3 N y se agitó durante 30 minutos. La reacción se neutralizó hasta un pH de aproximadamente 8 a aproximadamente 8,5 con adición lenta de NaHCO₃ saturado. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 X), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con MeOH al 5 %/NH₄OH al 1 %/cloruro de metileno. La base libre recuperada (51,2 mg) se disolvió en dioxano (1 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (1,5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se volvió a disolver y se volvió a concentrar al vacío tres veces a partir de MeOH. La mezcla se volvió a disolver en MeOH (lavado con 0,5 ml + 0,25 ml) y se añadió gota a gota a Et₂O agitado (30 ml). El sólido resultante se agitó durante 30 minutos. A continuación con el sólido se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo una manta de nitrógeno. El diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona se recuperó en forma de un sólido (0,026 g, 59 %). MS (ESI+) [M+H] 498,2 / 500,1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,44 (dd, 4H), 5,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 10,3, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,29-4,06 (m, 3H), 3,87-3,75 (m, 3H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,60-3,35 (m, 5H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,39 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

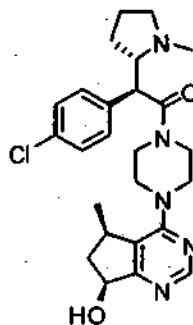
Ejemplo 9



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

Se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 8 usando isobutiraldehído. MS (ESI+) [M+H] 512,2. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,44 (dd, 4H), 5,28 (t, 1H), 4,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H),
 10 4,30-4,16 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,93-3,59 (m, 5H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,09-3,03 (dd, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,22-1,94 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,17 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 10

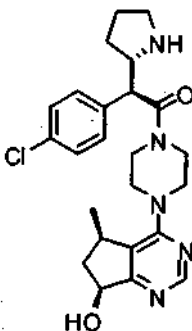


15 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona

20 **Se preparó de acuerdo** con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 7 usando (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7- hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona.

MS (ESI+) [M+H] 470,1 / 472,1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,43 (dd, 4H), 5,13 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,30-4,13 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 3H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,65-1,58 (dt, 1H), 1,24 (d, 3H).

Ejemplo 11

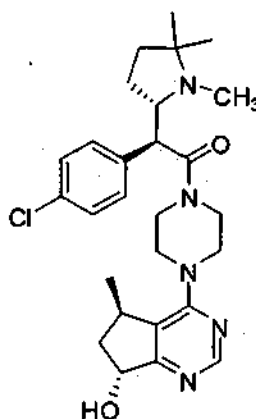


(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapa 1: El 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,22 g, 87 %). MS (ESI+) [M+H] 556,0 / 558,0.

Etapa 2: El (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,175 g, 84 %). MS (ESI+) [M+H] 456,1 / 458,1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,59 (s, 1H), 7,43 (dd, 4H), 5,12 (dd, 1H), 4,45 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,84-2,75 (dt, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,98-1,74 (m, 3H), 1,65-1,58 (dt, 1H), 1,40-1,34 (m, 3H), 1,23 (d, 3H).

Ejemplo 12



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

Etapa 1: 5,5-Dimetilpirrolidin-2-ona (0,1078 g, 0,95265 mmol) [Ganem, B. y Osby, JO; Tet Lett 26: 6413 (1985)] se disolvió en THF (3 ml) y se enfrió a -20 °C. La solución se trató con hexametildisilazida de litio ("LHMDS"; 1,0479 ml, 1,0479 mmol) y se agitó a -20 °C durante 30 minutos. Se añadió de bicarbonato di-terc-butilo (0,24950 g, 1,1432 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se interrumpió con NH₄Cl saturado, se diluyó con acetato de etilo y se separó. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un aceite. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con hexanos/acetato de etilo a 4:1. El 2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (R_f de 0,11 en hexanos/acetato de etilo a 4:1) se recuperó en forma de un sólido (0,087 g, 43 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,48 (t, J = 7,8, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,47 (s, 6H).

Etapa 2: El 2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,170 g, 5,4859 mmol) se disolvió en Et₂O (15 ml) y se enfrió a la -78 °C. La solución se trató con DIBAL-H (3,7304 ml, 5,5956 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y a continuación se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una alícuota (7 ml) de una solución de hidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,012 g) en MeOH (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La suspensión se concentró al vacío y se volvió a suspender en una mezcla de sal de Rochelle (0,5 N) y acetato de etilo. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con acetato de etilo (2 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron a continuación con NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta un aceite claro (92 %). Una solución de cloruro de titanio (IV) (3,7128 ml, 3,7128 mmol) en tolueno se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (1,1131 g, 3,3753 mmol) disuelta en diclorometano (7 ml). Después de 5 minutos, se añadió diisopropiletilamina (0,64671 ml, 3,7128 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se enfrió a -20 °C. Se añadió una solución de 5-metoxi-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,090 g, 5,0630 mmol) en diclorometano (7 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 75 minutos. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (aproximadamente 4 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con hexanos/acetato de etilo a 9:1 para producir 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-

oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,09 g, 61 %). MS (ESI+) [M+H] 526,7 / 528,8.

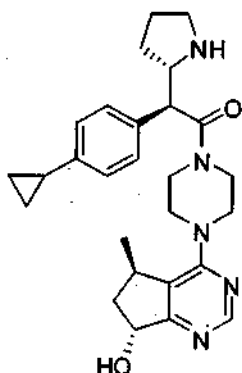
Etapa 3: Se preparó ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando 5-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,55 g, 72 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,33-7,21 (m, 4H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,22 (s, 6H).

Etapa 4: El 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,315 g, 79 %). MS (ESI+) [M+H] 584,0 / 586,1.

Etapa 5: Se preparó (S)-2-(4-Clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando 5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo, (0,278 g, 93 %). MS (ESI+) [M+H] 484,2 / 486,2.

Etapa 6: Se preparó (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona de acuerdo con el procedimiento de ser escrito para el Ejemplo 7 usando (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,016 g, 62 %). MS (ESI+) [M+H] 498,2 / 500,1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 7,52-7,42 (m, 4H), 5,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 4,40-4,31 (c, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,96-3,63 (m, 5H), 3,56-3,49 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,23-1,96 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 13



(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

Etapa 1: Bromuro de ciclopropilmagnesio (64,0 ml, 32,00 mmol) en THF se trató con una solución de cloruro de cinc (II) (64,00 ml, 32,00 mmol) en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (5,228 g, 26,67 mmol) y bis[tri-*t*-butil fosfina]paladio (0,6814 g, 1,333 mmol) en forma de una solución en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado, se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 X), y a continuación las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo a 25:1 para producir 2-(4-ciclopropilfenil)acetonitrilo (2,76 g, 66 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,20 (d, J = 8,2, 2H), 7,07 (d, J = 8,2, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,71-0,66 (m, 2H).

Etapa 2: Se enfrió metanol (65 ml) a 0 °C y se saturó con HCl (g). Esta solución se trató con una solución de 2-(4-ciclopropilfenil)acetonitrilo (2,76 g, 17,56 mmol) en metanol (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche en un tubo desecado que contenía CaSO₄. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se volvió suspender en acetato de etilo y agua y a continuación se separó. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenil)acetato de metilo en forma de un aceite (3,10 g, 93 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,16 (d, J = 8,3, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H).

Etapa 3: Se disolvió 2-(4-ciclopropilfenil)acetato de metilo (3,10 g, 16,30 mmol) en una mezcla de THF/MeOH/agua (2:2:1, 80 ml), y la solución se trató con hidrato de hidróxido de litio (0,8548 g, 20,37 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó hasta un pH de 4 con HCl 3 N y se concentró al vacío. Los sólidos se volvieron a disolver en acetato de etilo y agua. El pH se volvió a

Etapa 4: Se combinó ácido 2-(4-ciclopropilfenil)acético (2,82 g, 16,003 mmol) con (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (3,4030 g, 19,204 mmol) en tolueno (14 ml). La suspensión se trató con trietilamina (6,6917 ml, 48,010 mmol) y después se calentó a 80 °C. La solución se trató gota a gota con una solución de cloruro de pivaloilo (1,9893 ml, 16,003 mmol) en tolueno (3,5 ml). La reacción se calentó durante una noche a 80 °C. La reacción se enfrió y se lavó con HCl 2 N y a continuación se separó. La fase acuosa se lavó con tolueno, y los extractos orgánicos combinados a continuación se lavaron con HCl 2 N, agua, NaHCO₃ saturado (2 X), NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos/acetato de etilo a 9:1 para producir (R)-4-bencil-3-(2-(4-ciclopropilfenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,43 g, 64 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,33-7,20 (m, 5H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,2, 2H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,32-4,14 (m, 4H), 3,26 (dd, J₁ = 3,2, J₂ = 13,3, 1H), 2,75 (dd, J₁ = 9,5, J₂ = 13,3, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).

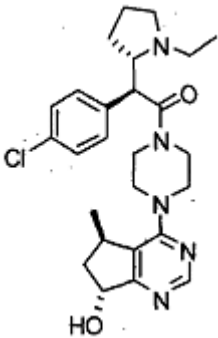
Etapa 5: El ácido (S)-2-((S)-1-(terc-Butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-ciclopropilfenil)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, usando (R)-4-bencil-3-(2-(4-ciclopropilfenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0,287 g, 26 %). MS (ESI+) [M+H] 345,7.

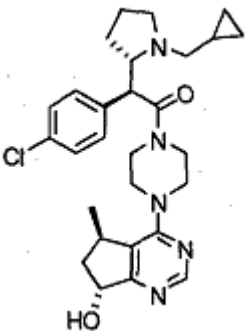
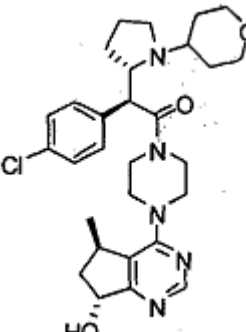
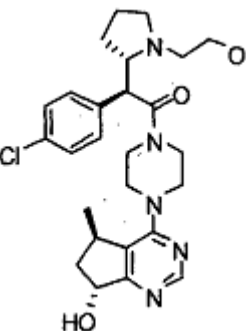
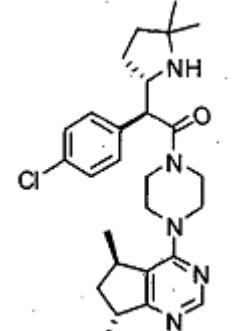
Etapa 6: El 2-((S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-ciclopropilfenil)acético, (0,199 g, 94 %). MS (ESI+) [M+H] 562,1.

Etapa 7: La (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3 usando 2-((S)-1-(4-ciclopropilfenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,145 g, 77 %). MS (ESI+) [M+H] 462,2. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,29 (dd, 1H), 5,32-5,26 (dd, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,88-3,61 (m, 6H), 3,51-3,38 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,69-0,64 (m, 2H).

Los ejemplos 14-32 mostrados en la Tabla 1 también se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se han descrito anteriormente.

Tabla 1

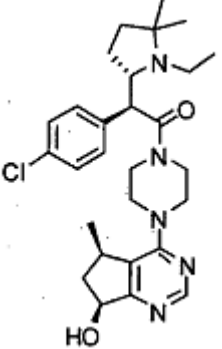
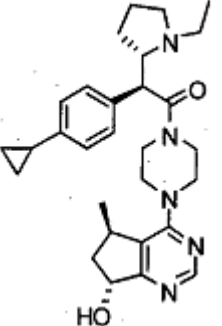
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
14		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484,2 / 486,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 5,10 (t, 1H), 3,86-3,34 (m, 13 H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 1,87-1,53 (m, 4H), 1,46-1,32 (m, 2H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 1,08 (t, 3H)

15		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 510,2 / 512,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,27 (t, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,92-3,83 3,59-3,45 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,24-1,12 (m, 4H), 0,83-0,68 (m, 2H), 0,49-0,39 (m, 2H)
16		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 540,1 / 542,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 5,29 (t, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,16-3,96 (m, 4H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,72-3,37 (m, 7H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 4H), 1,22-1,14 (m, 3H)
17		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-hidroxi-etil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 500,1 / 502,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,49-7,40 (dd, 4H), 5,30 (t, 1H), 4,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,34-4,18 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,89-3,63 (m, 8H), 3,61-3,44 (m, 4H), 3,26-3,19 (dt, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,18 (d, 3H)
18		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484,2 / 486,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,49-7,4,1 (m, 4H), 5,32 (t, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,32 (c, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,96-3,62 (m, 6H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,18 (d, 3H)

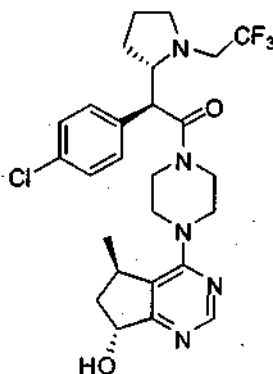
19		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 528,2 / 530,1; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 4H), 5,09 (t, 1H), 3,88-3,29 (m, 2,90-2,82 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,43-2,37 (dd, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,82-1,54 (m, 5H), 1,37-1,23 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 9H)
20		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(3-hidroxi-3-propil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 514,1 / 516,1; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,50 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 5,09 (t, 1H), 3,90-3,42 (m, 13H), 3,39-3,19 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,87-1,46 (m, 5H), 1,39-1,23 (m, 2H), 1,16 (d, 3H)
21		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,16-4,08 (c, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,88-3,61 (m, 6H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,21-1,76 (m, 6H), 1,16 (d, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H)
22		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 504,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,27 (t, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,77-3,35 (m, 6H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,21-1,71 (m, 6H), 1,36 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H)

23		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 512,1 / 514,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,55-7,43 (m, 4H), 5,30 (t, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,94-3,80 (m, 3H), 3,77-3,51 (m, 5H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,24-1,93 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33-1,17 (m, 6H)
24		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 5,13 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 3,93-3,65 (m, 5H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,26-3,19 (c, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,40-1,33 (m, 6H), 1,23 (d, 3H)
25		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 542,1 / 544,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 4H), 5,29 (t, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,05-3,63 (m, 6H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,19 (d, 3H)
26		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)etanona	m/z 514,2 / 516,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,49-7,39 (dd, 4H), 5,30 (t, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,89-3,64 (m, 9H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 2,23-1,91 (m, 4H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,18 (d, 3H)

27		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 488,3 / 490,2; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 3,80-3,23 (m, 14H), 2,69 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,01-0,96 (m, 2H)
28		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 474,1 / 476,2; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,81-3,19 (m, 12H), 2,66-2,63 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,82-1,49 (m, 4H), 1,05-1,01 (m, 2H)
29		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 516,2 / 518,2; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,80-3,23 (m, 14H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 4H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,01-0,96 (m, , 2H)
30		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 498,2 / 500,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 4H), 5,17-5,09 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,96-4,69 (m, 7H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,17-1,95 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (d, 3H)

31		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 512,2 / 514,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 4H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,94-3,61 (m, 6H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 2,16-1,77 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 6H)
32		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 490,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,29 (t, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,79-3,45 (m, 9H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,22-2,00 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 5H), 1,16 (d, 3H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,72-0,63 (m, 2H)

Ejemplo 33

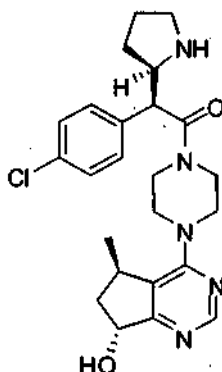


5

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

Se suspendió (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (28 mg, 0,53 mmol; véase el Ejemplo 3) en acetona (0,4 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0,032 ml, 0,18 mmol), 4-dimetilaminopiridina ("DMAP"; 0,0006 g, 0,005 mmol) y trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (0,016 g, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. Se añadió una cantidad adicional de trifluorometanosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (0,016 g, 0,066 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentró usando N₂ (g) y se cromatografió en SiO₂ eluyendo con MeOH al 2 %/cloruro de metileno. Después de cromatografía, el producto se disolvió en acetato de etilo y se lavó 3 veces con NH₄Cl saturado, una vez con NaHCO₃ saturado, una vez con NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de dioxano, se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml) y se concentró al vacío. La sal se disolvió de nuevo en MeOH y se volvió a concentrar tres veces. La sal se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se añadió gota a gota a Et₂O. La sal se filtró y se lavó con Et₂O y a continuación se secó al vacío (12,8 mg, 39 %). MS (ESI+) [M+H]⁺ 538,2 / 540,1. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 5,31 (t, 1H), 4,48-3,96 (m, 3H), 3,91-3,44 (m, 7H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 34



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

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

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

20 Etapas 3: El (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol se convirtió en 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (5R)-terc-butilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 3; Etapas 4-7.

25 Etapas 4: El 4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,50 g, 7,48 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con cloruro de 4-bromobencilo (1,81 g, 8,22 mmol) y trietilamina (3,13 ml, 22,4 mmol). El baño de hielo se retiró inmediatamente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado y se separó. La fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron a continuación con NaHCO₃ saturado (2 x), NaHCO₃ al 6 % (1 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se pasó a columna (Biotage 40 M) eluyendo con hexanos:acetato de etilo a 2:1 para dar 4-(7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,29 g, 33 %).

35 Etapas 5: 4-(7-(4-Bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,832 g, 1,608 mmol) se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con hexanos: acetato de etilo a 2:1 para dar 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,31 g, 37 %); intercambiando a continuación a hexano:acetato de etilo a 1:1 para dar 4-((5R,7S)-7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (415,3 mg, 49 %).

40 Etapas 6: Se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,779 ml, 28,0 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g, 11,2 mmol) en THF:H₂O (150 ml, 2:1) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, se recogió en bicarbonato sódico saturado (100 ml) y se extrajo en EtOAc (2 X 200 ml). La reacción se secó sobre Na₂SO₄ and y se concentró al vacío para dar 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,8 g, 11,4 mmol, rendimiento de un 100 %) en forma de una espuma. De forma análoga, se disolvió 4-((5R,7S)-7-(4-bromobenzoiloxi)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,29 g, 2,49 mmol) en THF:H₂O (10 ml, 2:1), se enfrió a 0 °C y a continuación se trató con hidrato de hidróxido de litio sólido. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y una pequeña cantidad de agua. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 X), NaCl saturado, se secó

sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo resultante se secó a alto vacío para dar 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una espuma (0,843 g, 100 %).

Etapla 7: Se añadió HCl 4 M/dioxano (11,2 ml, 44,9 mmol) a una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche (20 horas). La mezcla se concentró a sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El producto en bruto se suspendió en éter, se sonicó, y se agitó durante 5 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de frita de tamaño medio bajo presión de nitrógeno, se aclaró con éter, se secó bajo presión de nitrógeno, y se secó adicionalmente en una línea de alto vacío para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, rendimiento de un 79,8 %) en forma de un polvo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó usando un método análogo.

Etapla 8: Se cargó azida sódica (7,8 g, 120 mmol) en un matraz de fondo redondo de 1 l con agua. Se disolvió cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo (23,4 g, 100 mmol) en acetona, y esta solución se añadió lentamente a la solución de azida sódica. A continuación, la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua. A continuación, se retiró la acetona. El sólido se filtró para dar azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (21 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

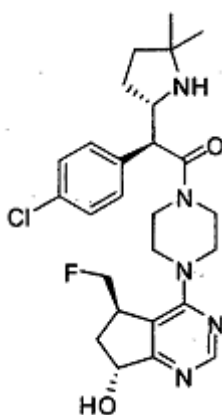
Etapla 9: Una solución de azida de 4-acetamidobencenosulfonilo (1,43 g, 5,96 mmol) y 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (1 g, 5,42 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió DBU (0,907 g, 0,891 ml, 5,96 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó en agitación durante una noche, tras lo cual se pasó a través de un lecho de sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc) para dar 2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato de metilo (0,95 g, 83 %) en forma de un sólido.

Etapla 10: Se añadió 2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato de metilo (200 mg, 0,95 mmol, 1 equiv.) en hexanos (4,7 ml, 0,2M) lentamente a una solución agitada de pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (325 mg, 1,9 mmol, 2 equiv.) y Rh₂(S-DOSP)₄ (6,25 mg, 0,01 mmol, 0,01 equiv.) en hexanos (4,7 ml). La solución se enfrió a -40 °C. La reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y se pasó a través de un lecho de SiO₂ eluyendo con EtOAc. Esto se concentró hasta una espuma y se usó sin purificación para dar el material que contenía 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (336 mg, 100 %). MS (ESI+) [M+H] 353,8.

Etapla 11: Se disolvió 2-((S)-1-(4-clorofenil)-2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (336 mg) en THF/H₂O (3:1, 4,7 ml), y se añadió LiOH (42 mg, 1,05 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con KHSO₄ al 10 % y EtOAc. La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un material que contenía ácido (S)-2-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (144 mg, 45 %). MS (ESI+) [M+H] 337,9.

Etapla 12: Usando procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 1, Etapa 5, el ácido (S)-2-((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-(4-clorofenil)acético (144 mg, 0,424 mmol) se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona (25 mg, 10 %). LCMS (apci+) 456,0 / 458,0 [M+H]⁺; 1,93 minutos. También se aisló una cierta cantidad de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona (66 mg, 28 %).

Ejemplo 35



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

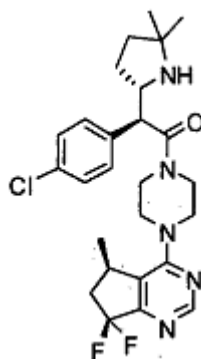
Etapas 1: 2-Oxo-5-vinilciclopentanocarboxilato de etilo (Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986, 51, 3376-3378) se convirtió en 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo usando seguimientos que se describen en el Ejemplo 3, Etapas 2-4.

Etapas 2: Una solución de 4-(5-vinil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (566 mg) en DCM (20 ml) se enfrió a -78 °C. Una corriente de ozono se burbujeó durante 15 minutos. Se burbujeó oxígeno, seguido de nitrógeno a -78 °C. Se añadió sulfuro de etil metilo (2 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Los contenidos se concentraron. El residuo resultante se repartió entre DCM y solución semisaturada de NaCl. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El producto en bruto se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (150 mg) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HOAc al 10 % (5 ml). La mezcla se concentró y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El material en bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar 4-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (73 mg, 13 %). MS: 335,2 (M+1). Este material se pudo resolver usando cromatografía en columna quiral.

Etapas 3: 4-(5-(Hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (30,0 mg, 0,0897 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,080 ml). A esta solución se añadieron fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (0,0644 ml, 0,359 mmol) y trishidrofluoruro de trietilamina (0,0584 ml, 0,359 mmol), seguido de trietilamina (0,150 ml, 0,726 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y el material se sometió a cromatografía sobre SiO₂ y se eluyó con MeOH al 10 %/DCM. Se aisló el éster de terc-butilo del ácido 4-((R)-5-fluorometil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico (25,0 mg, 83 %) deseado. LC/MS (APCI)⁺ m/z 337,2.

Etapas 4: Usando procedimientos similares a los que se describen en el Ejemplo 3, Etapas 12-14, el éster de terc-butilo del ácido 4-((R)-5-fluorometil-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-5-(fluorometil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona. m/z 5,02,2; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,60 (s, 1H), 7,44 (c, J = 8,73 Hz, 4H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,34-4,13 (m, 2H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,70-3,62 (in, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,44 (s, 3H)

Ejemplo 36



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

Etapas 1: 4-(5-Metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 3,0 mmol, véase el Ejemplo 3) se disolvió en DCM (15 ml) en una botella de plástico, ya continuación se añadió DAST puro durante aproximadamente 5 minutos. La reacción se interrumpió después de 42 horas a temperatura ambiente vertiéndola en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico mezclada con hielo. La fase orgánica se diluyó con EtOAc, se lavó 3 veces con agua, una vez con salmuera y a continuación se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo a 70:30, a continuación hexano/acetato de etilo a 1:1) para dar 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (300 mg, 28 %).

Etapa 2: Se añadió HCl 4 M/dioxano (2,27 ml, 9,09 mmol) a una solución de 4-(7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,092 g, 0,260 mmol) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, tras lo cual se concentró a sequedad se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,079 g, rendimiento de un 93,0 %) en forma de un sólido.

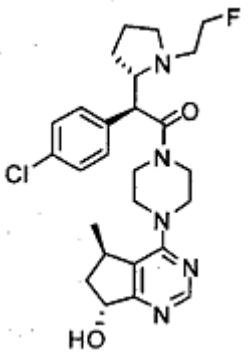
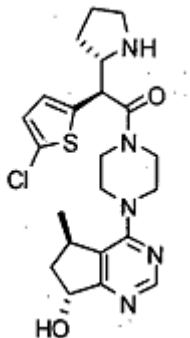
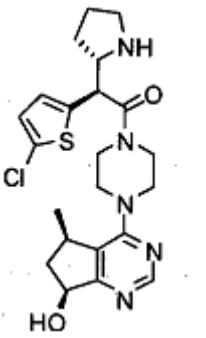
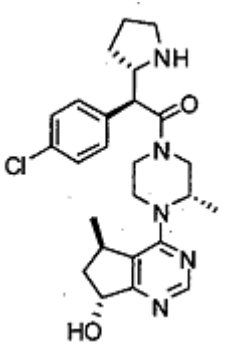
Etapa 3: Usando procedimientos que se describen en el Ejemplo 3, Etapas 13 y 14, el diclorhidrato de (R)-7,7-difluoro-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina se convirtió en (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona.

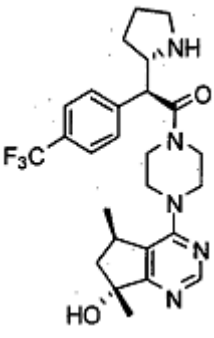
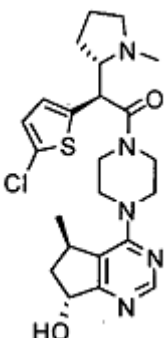
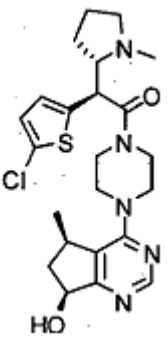
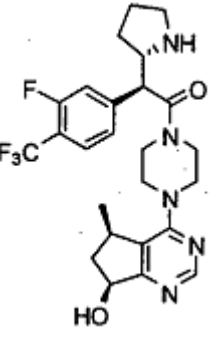
LCMS (apci+) 578,6 [M+H]⁺; 2,22 min; RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm (8,38 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,26-4,20 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,81-2,62 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,6, 3H).

Los ejemplos 37-96 mostrados en la Tabla 2 también se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se han descrito anteriormente.

Tabla 2

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
37		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona	MS (ESI+) [M+H] 474,1 / 476,0
38		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	MS (ESI+) [M+H] 470,1 / 472,1
39		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 520,2 / 522,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 4H), 5,30 (t, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,88-3,62 (m, 6H), 3,59-3,39 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,18 (d, 3H)

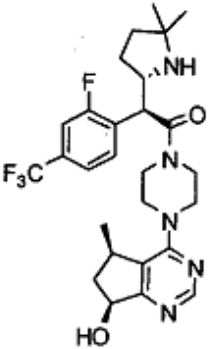
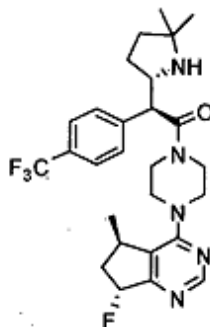
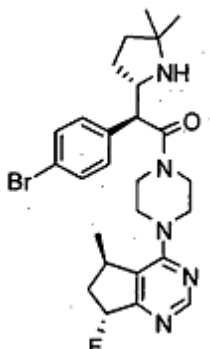
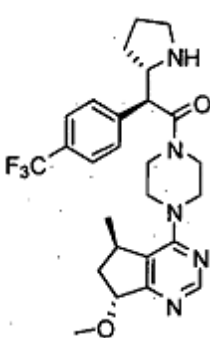
40		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 502,2 / 504,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 5,29 (t, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 5H), 3,72-3,41 (m, 5H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 3H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,17 (d, 3H)
41		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 462,2; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,54 (s, 1H), 7,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,30-4,00 (m, 4H), 3,85-3,64 (m, 7H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,22-1,81 (m, 5H), 1,14 (d, 6,8 Hz, 3H)
42		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 462,2; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,55 (s, 1H), 6,99 (d, 4,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,24 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,20-3,53 (m, 12H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,13-1,78 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
43		(S)-2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	1,84 min (HPLC Mead); (APCI+) m/z 470 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H mezcla de rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) δ 8,04 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,4H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,02-3,52 (m, 4H), 3,40-2,68 (m, 9H), 1,87 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,52-1,26 (m, 3H), 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 1,6H), 0,72 (d, J = 6,8 Hz, 1,9H), 0,55 (d, J = 6,8 Hz, 1,6H)

44		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,11 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 5,10 (t, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 3H), 2,00-1,9,1 (m, 4H), 1,8,0-1,65 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,09 (d, 3H)
45		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476,2; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 5,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,05-3,39 (m, 13 H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,05-1,73 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,09 (d, 7,0 Hz, 3H)
46		(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 476,2; RMN ¹ H (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,49 (s, 1H), 6,94 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,24-3,47 (m, 10H), 3,30 (s, 3H), 3,20-3,1540 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 4H), 2,20-1,56 (m, 5H), 1,16 (d, 6,0 Hz, 3H)
47		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 508,4; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,81-3,21 (m, 12H), 2,66-2,63 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,80-1,47 (m, 4H), 1,04-1,02 (m, 4H)

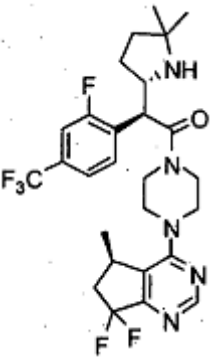
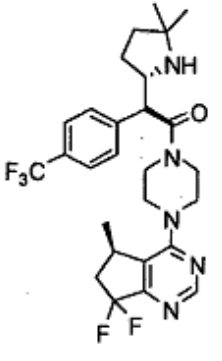
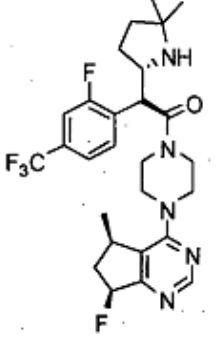
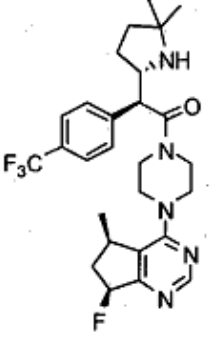
48		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	m/z 506,1; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,54 (s, 1H), 7,11 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (d, 8,8 Hz, 1H), 4,46-3,65 (m, 12H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,21-1,78 (m, 5H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
49		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona	m/z 520,2; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,10 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,04-3,17 (m, 15H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,10 (d, 7,0 Hz, 3H)
50		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 518,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,70 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,15 (d, 3H), 1,09 (m, 1H)
51		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzonitrilo	m/z 447,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,11 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,17 Hz, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,04 (d, 3H)

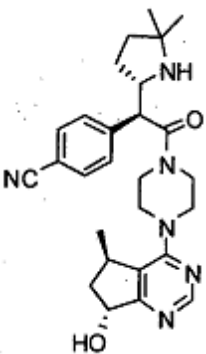
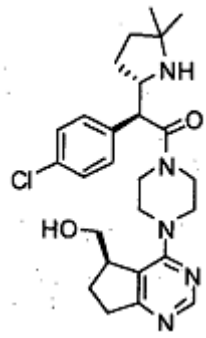
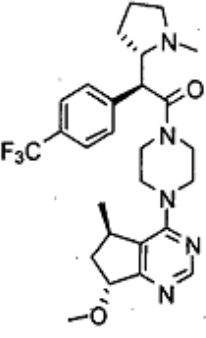
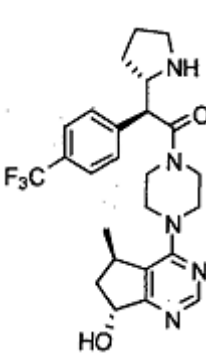
52		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzonitrilo	m/z 461,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 5,10 (t, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,10-3,85 (m, 5H), 3,68 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 11H), 1,10 (d, 3H)
53		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 498,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,82 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,62 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,61 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,11 (d, 3H)
54		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2,59 min; HPLC t.a. = 1,98 min, pureza de un 98 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 2H), 3,67-3,38 (m, 5H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,18 (dd, J ₁ = 7,42 Hz, J ₂ = 12,88 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
55		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2,58 min; t.r. por HPLC = 1,97 min, pureza de un 96 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (J = 8,2 Hz, 2H), 5,06 (dd, J ₁ = 4,7 Hz, J ₂ = 8,2 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 5H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,49 (dt, J ₁ = 4,3 Hz, J ₂ = 14,05 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

56		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2,56 min; HPLC t.a. = 1,92 min, pureza > 97 %
57		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2,51 min; HPLC t.a. = 1,92 min, pureza > 97 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,38 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,08 (dd, J ₁ = 3,5 Hz, J ₂ = 8,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 4H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,712,60 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,50 (dt, J ₁ = 4,3 Hz, J ₂ = 14,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
58		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2,60 min; t.r. por HPLC = 1,98 min, pureza > 95 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,55 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,85-3,42 (m, 7H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

59		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2,59 min; t.r. por HPLC = 1,97 min, pureza > 95 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,55 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,24 (c, J = 8,6 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,85-3,42 (m, 7H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
60		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 519,7 / 521,4; Rf: 2,89 min
61		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 530,3; Rf: 2,83 min
62		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504,3; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49-3,61 (m, 10H), 3,47 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 3H), 2,37-1,78 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

63		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 498,3; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46-3,65 (m, 7H), 3,48 (s, 3H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H),
64		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 500,3; RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,44 (s, 4H) 5,23 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,54 Hz, 1H) 4,32-4,25 (m, 1H), 4,2-4,12 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,92-3,69 (m, 5H), 3,68-3,51 (m, 3H), 3,46-3,42 (s, 1H), 2,50 (dd, J = 12,94 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 8,27 Hz, 1H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,47-1,40 (m, 3H)
65		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 532,1 [M+H] ⁺ ; 2,22 min
66		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona	LCMS (apci+) 550,4 [M+H] ⁺ ; 2,83 min

67		(S)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 556,3 [M+H] ⁺ ; 2,97 min
68		(R)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 538,7 [M+H] ⁺ ; 2,95 min; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm (8,35 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,34 (d ap, J = 9,0, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,6, 3H)
69		(R)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 538,2 [M+H] ⁺ ; 2,22 min
70		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	LCMS (apci+) 520,5 [M+H] ⁺ ; 2,88 min

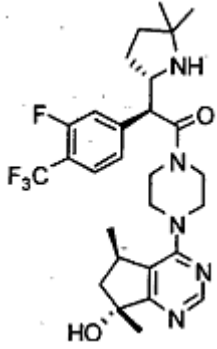
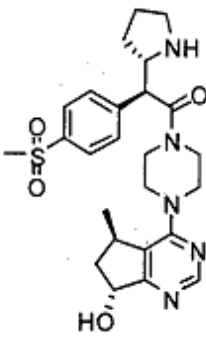
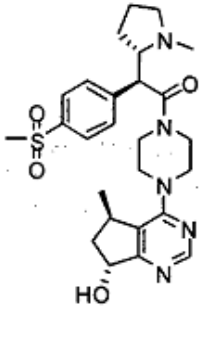
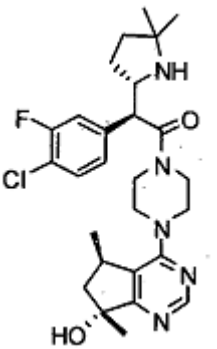
71		4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)benzonitrilo	m/z 475,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,85 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,37 Hz, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,78-3,65 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,04 (d, 3H)
72		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 484,2; RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 4,15-3,97 (m, 1H), 3,87-3,62 (m, 4H), 3,61-3,50 (m, 3H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,35-3,21 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,99-2,78 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,94-1,22 (m, 13H)
73		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 518,3; RMN ¹ H (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,00 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,21-3,54 (m, 10 H), 3,46 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,35-1,33 (m, 3H), 1,06 (s, J = 7,0 Hz, 3H)
74		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 490,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,18 (m, 1 H), 8,85 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,10-1,90 (m 3H), 1,75 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,04 (d, 3H)

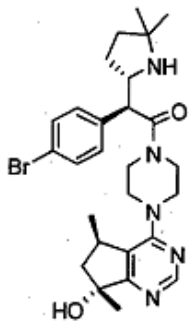
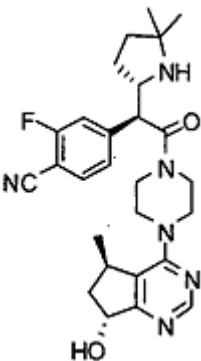
75		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 504,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,87 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,37 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,13 Hz, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 6H), 3,40 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,04 (d, 3H)
76		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 490,2 (M+H) ⁺ ; Rf: 2,39 min
77		(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 490,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 3H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,77-3,42 (m, 5H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 5H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,20 (d, 3H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,71-0,64 (m, 2H)
78		(R)-4-(4-((S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7(6H)-ona	LCMS (apci+) 387,0 [M+H] ⁺ ; 1,61 min; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,26 (d ap, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,76-3,50 (m, 5H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,38 (d, J = 20,3 Hz, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

79		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 487,4 [M+H] ⁺ ; 2,18 min
80		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	tr = 2,07 min; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm (8,41 (s, 1H), 7,44 (t ap, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,82 (dm, J = 55,1 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 9,4, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,57-3,40 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 3H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,00-1,59 (m, 4H), 1,06 (d, 3H)
81		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2,70 min; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 5,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,24-4,04 (m, 1H), 3,90-3,38 (m, 7H), 2,58 (s, 2H), 2,25-1,96 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H)
82		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2,67 min; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,67 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,25-4,04 (m, 2H), 3,81-3,67 (m, 2H), 3,65-3,22 (m, 7H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

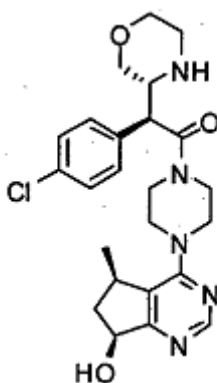
83		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 502 [M+H] ⁺ ; 2,68 min; t.r. por HPLC = 1,98 min, pureza > 9,7 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,59-3,41 (m, 4H), 3,37-3,22 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 0,5H), 2,10-1,94 (m, 0,5H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
84		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LCMS (apci+) 502 [M+H] ⁺ ; 2,60 min; t.r. por HPLC = 1,99 min, pureza > 95 %; RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,37 (s, 1H), 7,43 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,11-5,04 (m, 1H), 4,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 3,88-3,22 (m, 7H), 2,72-2,59 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
85		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-azaespiro[4,4]nonan-2-il)etanona	2,03 min (HPLC); (APCI+) m/z 510 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H mezcla de rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,22 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,66-3,42 (m, 5H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 13,0, 7,7 Hz, 1H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,94-1,50 (m, 13H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
86		(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dietilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	2,04 min (HPLC); (APCI+) m/z 512 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H mixture of rotámeros (D ₂ O, 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,25 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,88-1,56 (m, 8H), 0,95 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 0,85-0,74 (m, 6H)

87		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona	m/z 528,2; RMN ¹ H (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,39 (t, 7,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,96-3,54 (m, 9H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (m, 3H), 1,08 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
88		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzamida	m/z 465,2; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9,06 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,12 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 3H), 2,93 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 3H), 1,01 (d, 3H)
89		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzamida	m/z 479,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 11,06 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,07 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 5,23 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,20-3,86 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,15-1,80 (m, 5H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 9H), 1,11-1,07 (m, 3H)
90		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona	m/z 532,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 8,85 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (d, 3H)

91		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	m/z 550,3; RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,85 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,86 (t, J = 7,86 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,89 (m 2H), 3,10 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (d, 3H)
92		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilosulfonil)fenil)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona	RMN ¹ H (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8,60 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,49 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,91-3,63 (m, 6H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H); m/z: 500,3
93		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(metilosulfonil)fenil)etanona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,01 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 13H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 1 H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H); m/z: 514,3
94		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,80 (m, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,66 (t, J = 8,21 Hz 1H), 7,52 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,88-3,74 (m 4H), 3,03 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,12 (d, 3H); m/z: 516,3

95		(S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,78 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,49 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,47 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,89-3,76 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,12 (d, 3H); m/z: 542,2
96		4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-fluorobenzonitrilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,87 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,00 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,05 (d, 3H); m/z: 493,3; m/z: 493,3

Ejemplo 97



5

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

10 Etapas 1: 3-Oxomorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (8,65 g, 43,0 mmol; preparado como se describe en Chandrakumar, N.S.; *et al.*; J Med Chem 35: 2928 (1992)) se disolvió en Et₂O (45 ml) y se enfrió a -78 °C. La solución se trató gota a gota con DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno; 29,2 ml, 43,8 mmol), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 90 minutos. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (50 ml) y se agitó durante 20 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y sal de Rochelle (50 ml de solución 0,5 N) y a continuación se agitó durante 20 minutos. Se

añadió sal de Rochelle adicional (75 ml, 0,5 N), y a continuación la reacción se agitó durante 20 minutos y se separó. La porción acuosa se lavó con acetato de etilo (2 X). A continuación, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con sal de Rochelle (0,5 N), NaHCO₃ saturado, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un aceite, 3-hidroximorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 80 %).

Etapa 2: 3-Hidroximorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 34,4 mmol) se disolvió en MeOH (65 ml) y se trató con hidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,65 g, 3,4 mmol). La reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. A continuación, el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ al 10 % (2 X), NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta un aceite, 3-hidroximorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (5,85 g, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,00-3,91 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 3: Una solución de cloruro de titanio (IV) (2,00 ml, 2,00 mmol; 1 M en tolueno) se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (0,60 g, 1,82 mmol) disuelta en diclorometano (3,5 ml). Después de 5 minutos, se añadió diisopropiletilamina (0,348 ml, 2,00 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se enfrió a -20 °C. Se añadió una solución de 3-hidroximorfolino-4-carboxilato de terc-butilo (0,592 g, 2,72 mmol) disuelto en diclorometano (3,5 ml), y la mezcla se agitó a -20 °C durante 15 minutos. A continuación, la reacción se calentó a 0 °C. La reacción se dejó calentar lentamente a 10 °C en un baño durante 3 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (aproximadamente 4 ml) y se diluyó con agua para disolver los sólidos. Después de la separación, la porción acuosa se lavó con cloruro de metileno (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de un 10 a un 25 %/hexanos. El 3-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo se recuperó en forma de una espuma (0,607 g, 65 %). MS (APCI+) [M+H] 514,7 / 516,8.

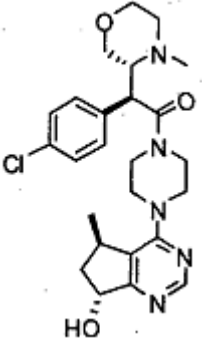
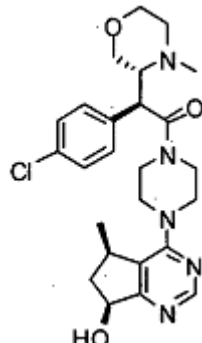
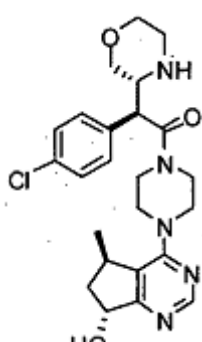
Etapa 4: Hidrato de hidróxido de litio (0,098 g, 2,3 mmol) se disolvió en agua (28 ml), se enfrió a 0 °C y se diluyó con THF (83 ml). La solución se trató con peróxido de hidrógeno al 30 % (0,48 ml, 4,7 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de 3-((S)-2-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,607 g, 1,17 mmol) disuelto en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en un baño y se agitó durante 20 horas. La reacción se interrumpió con Na₂SO₃ (aproximadamente 7 ml, 1,5 M) hasta que la mezcla de reacción era negativa en papel de ensayo de almidón-yodo. A continuación, la reacción se concentró al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X). La fase acuosa se ajustó a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3 X). Los extractos finales de acetato de etilo se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío hasta un sólido, ácido (S)-2-((R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-(4-clorofenil)acético (310 mg, 74 %). MS (APCI+) [M+H -Boc] 256,0 / 258,0.

Etapa 5: Ácido (S)-2-((R)-4-(terc-butoxicarbonil)morfolin-3-il)-2-(4-clorofenil)acético (0,051 g, 0,143 mmol) se combinó con diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,0440 g, 0,143 mmol) y a continuación se suspendió en cloruro de metileno (1,4 ml). La suspensión se trató con diisopropiletilamina (0,0749 ml, 0,430 mmol) y a continuación con HBTU (0,0544 g, 0,143 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se interrumpió con Na₂CO₃ al 10 % y se separó. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de metileno (3 X), y los extractos orgánicos combinados se separan a continuación con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Biotage 12 M) eluyendo con cloruro de metileno (96 ml) y a continuación con MeOH de un 0 % a un 5 %/cloruro de metileno (500 ml) y MeOH al 5 %/cloruro de metileno (96 ml). El material deseado se eluyó limpiamente en MeOH aproximadamente al 1 %/cloruro de metileno para producir 3-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un aceite. (81,2 mg, 99 %).

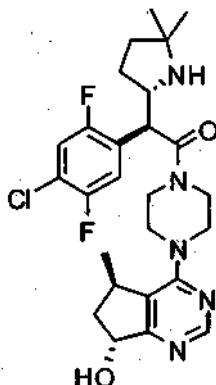
Etapa 6: 3-((S)-1-(4-Clorofenil)-2-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)morfolino-4-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,0389 g, 0,0680 mmol) se disolvió en dioxano (1 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,425 ml, 1,70 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró al vacío, se volvió a suspender en dioxano y se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de MeOH (3 veces) y a continuación se disolvió en MeOH. A continuación, la solución se añadió gota a gota a Et₂O para proporcionar diclorhidrato de (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona (20 mg, 54 %). m/z 472,1 / 474,0; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,01-3,55 (m, 13H), 3,53-3,39 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,23 (d, 3H).

Los ejemplos 98-100 que se muestran en la Tabla 3 también se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se han descrito anteriormente.

Tabla 3

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
98		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona	m/z 486,1 / 488,0; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 4H), 5,29 (t, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,13-3,35 (m, 9H), 3,22-2,96 (m, 3H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,18 (d, 3H)
99		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona	m/z 486,1 / 488,0; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,51-7,35 (dd, 4H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 4,09-3,61 (m, 7H), 3,61-3,34 (m, 3H), 3,22-2,96 (m, 3H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,23 (d, 3H)
100		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona	m/z 472,1 / 474,1; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 5,28 (t, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 4,03-3,73 (m, 7H), 3,73-3,56 (m, 4H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,41-3,20 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,18 (d, 3H)

Ejemplo 101



5 (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapas 1: Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (9,9 ml, 110 mmol) a 2-cloro-1,4-difluorobenceno (2,2 g, 15 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió N-yodosuccinimida (3,16 g, 14,1 mmol) en múltiples porciones. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con Na₂SO₄ saturado, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos al 100 %) para dar 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (3,0 g, 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (dd, J = 5,4, 7,8, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H).

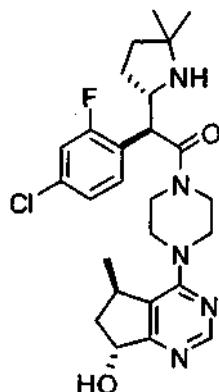
Etapas 2: Yoduro de cobre (I) (69,4 mg, 0,364 mmol), 2-fenilfenol (93,0 mg, 0,546 mmol) y carbonato de cesio (1,78 g, 5,46 mmol) se añadieron a un matraz seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió malonato de etilo (1,11 ml, 7,29 mmol) a la mezcla, seguido de 1-cloro-2,5-difluoro-4-yodobenceno (1,00 g, 3,64 mmol) en tetrahidrofurano (3,64 ml, 44,9 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se filtró a través de Celite. El aceite de color marrón se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %-hexano) para dar 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)malonato de dietilo (0,65 g, 58 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (dd, J = 6,3, 9,3, 1H), 7,17 (dd, J = 6,1, 8,9, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,33 - 4,14 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,2, 6H).

Etapas 3: 2-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)malonato de dietilo (330 mg, 1,08 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml), y a continuación se añadió NaOH (0,6 ml, 5 N). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. En este momento, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, tras lo cual se acidificó hasta un pH de 1 con HCl (1 N). La reacción se diluyó con agua (1 ml) y a continuación se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético que se usó sin purificación adicional.

Etapas 4: El ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético se preparó como se describe en el Ejemplo B, Etapas 1-3, partiendo de ácido 2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético.

Etapas 5: La (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona se preparó como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)acético. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,37 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 6,2, 9,2, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 5,24 (t, J = 7,9, 1H), 4,49 (d, J = 9,1, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, J = 19,2, 3H), 3,64 - 3,29 (m, 4H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, J = 13,2, 1H), 1,93 - 1,71 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (d, J = 5,9, 3H), 0,98 (d, J = 7,0, 3H).

Ejemplo 102

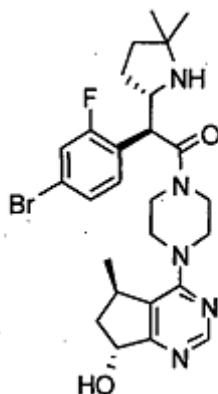


5 (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapas 1: Diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,109 g, 0,356 mmol; véase el Ejemplo 3, Etapa 12), HATU (0,123 g, 0,324 mmol) y colidina (0,171 ml, 1,30 mmol) se añadieron a una solución de ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético (0,125 g, 0,324 mmol; preparado de forma análoga a la que se describe en el Ejemplo B) en DCM (25 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml), y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 X 10 ml). La porción acuosa se extrajo de nuevo con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM) para dar 5-((S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,116 g, 0,193 mmol, rendimiento de un 59,5 %). LC/MS = 3,79 minutos, (APCI+) *m/z* = 602 [M+H]⁺.

Etapas 2: Se añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml, 0,191 mmol) a una solución de 5-((S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,115 g, 0,191 mmol) en DCM seco (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a sequedad para revelar diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,093 g, 0,162 mmol, rendimiento de un 84,7 %). HPLC, 220 nM = 1,93 minutos, pureza de un 100 %. LC/MS = 2,22 minutos, (APCI+) *m/z* = 502 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 8,38 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,54 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 5,22 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 4,19 (dd, J₁ = 8,59 Hz, J₂ = 14,8 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,74-3,46 (m, 5H), 3,42 (c, J = 7,03 Hz, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 2,19 (dd, J₁ = 7,08 Hz, J₂ = 13,27 Hz, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (t, J = 7,03 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

Ejemplo 103



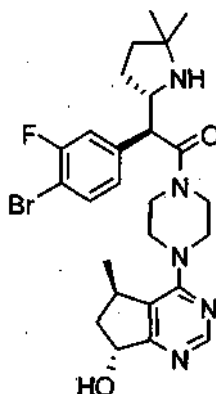
35 (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapas 1: Se añadió HATU (0,149 g, 0,391 mmol) a una solución de ácido (R)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acético (0,168 g, 0,391 mmol; preparado de forma análoga a la que se

describe en el Ejemplo B), diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-2H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,1 g, 0,326 mmol; véase el Ejemplo 3, Etapa 12), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,171 ml, 0,977 mmol) en DCM (8 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió con H₂O. La reacción se lavó con H₂O (3 X 30 ml). La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtra y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 5-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,0334 g, 0,0517 mmol, rendimiento de un 15,9 %). LCMS (APCI+) 646,4, 648,5 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 4,25 minutos.

Etapa 2: Se añadió HCl 4,0 M/Dioxano (0,121 ml, 0,483 mmol) a una solución de 5-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,104 g, 0,161 mmol) en DCM (1 ml). La solución se agitó durante una noche, y el disolvente se retiró para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((R)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,0618 g, 0,0998 mmol, rendimiento de un 62,0 %). HPLC, 254 nm = 1,988 minutos, pureza de un 99,66 %, LCMS (APCI+) 547,7 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,45 minutos. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 8,58 (s, 1H), 7,54 (dd, J₁ = 1,952 Hz, J₂ = 9,761 Hz, 1H), 7,46 (dd, J₁ = 1,562 Hz, J₂ = 8,199 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,809 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 8,199 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 9,761 Hz, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,82-3,62 (m, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,637 Hz, 3H).

Ejemplo 104

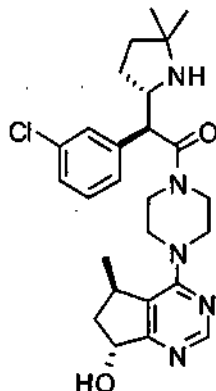


(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

Etapa 1: Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,045 ml, 0,26 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acético (0,035 g, 0,081 mmol; preparado de forma análoga a la que se describe en el Ejemplo B), diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,025 g, 0,081 mmol; véase el Ejemplo 3, Etapa 12), y hexafluorofosfato (V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,031 g, 0,081 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se interrumpió con H₂O, se lavó con H₂O (3 X 30 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 5-((S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (rendimiento de un 23 %). LCMS (APCI+) 648,2 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 4,28 minutos.

Etapa 2: Se añadió HCl 4,0 M en dioxanos (1,5 ml) a una solución de 5-((S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,012 g, 0,0186 mmol) en DCM (5 ml). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el disolvente se retiró para producir diclorhidrato de (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,00367 g, 0,00593 mmol, rendimiento de un 31,9 %). HPLC, 254 nm = 1,99 minutos, pureza de un 96,93 %, LCMS (APCI+) 548,3 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,56 minutos, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 8,59 (s, 1H), 7,71 (t, J = 7,418 Hz, 1H), 7,39 (dd, J₁ = 1,562 Hz, J₂ = 9,761 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,418 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,809 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,371 Hz, 1H), 3,81-3,65 (m, 6H), 2,30 (dd, J₁ = 7,809 Hz, J₂ = 12,884 Hz, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,19 (d, J = 7,028 Hz, 3H).

Ejemplo 105

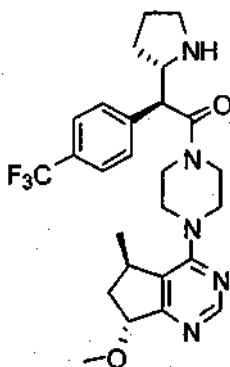


5 (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

10 Etapa 1: diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,0661 g, 0,215 mmol), HATU (0,0744 g, 0,196 mmol) y DIEA (d 0,742; 0,0341 ml, 0,196 mmol) se añadieron a una solución de ácido (S)-2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-clorofenil)acético (0,072 g, 0,196 mmol, véase el Ejemplo B, Etapa 3) en DCM (25 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y DCM (50 ml), y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 X 10 ml). La porción acuosa se volvió a extraer con DCM (25 ml), se secó (MgSO₄), se concentró hasta un aceite y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5 %/DCM) para dar 5-((S)-1-(3-clorofenil)-2-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,090 g, 0,154 mmol, rendimiento de un 78,7 %). LC/MS = 3,79 minutos, (APCI+) *m/z* = 584 [M+H]⁺.

20 Etapa 2: Se añadió HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24 mmol) a una solución de 5-((S)-1-(3-clorofenil)-2-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,020 g, 0,034 mmol) en DCM seco (15 ml) y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó a sequedad para revelar diclorhidrato de (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona (0,015 g, 0,027 mmol, rendimiento de un 79 %). HPLC, 220 nm, tiempo de retención = 1,91 minutos, pureza de un 92 %. LC/MS, tiempo de retención = 2,15 minutos, (APCI+) *m/z* = 484 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) 8,35 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 1H), 5,22 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 4,28-4,00 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 4H), 3,36-3,05 (m, 1H), 2,16 (dd, J₁ = 7,81 Hz, J₂ = 13,27 Hz, 1H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,03 Hz, 3H).

Ejemplo 106

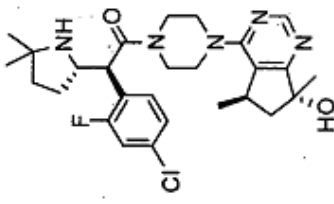
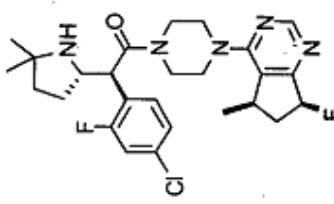


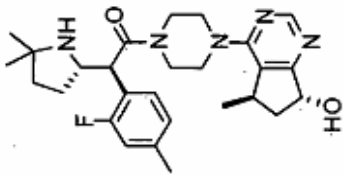
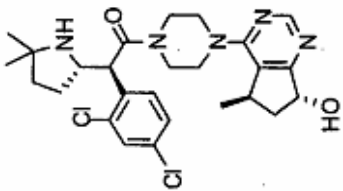
35 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona

Etapa 1: Una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH (50 mg, 1,98 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de yoduro de metilo (700 mg, 5 mmol) en DMF (1 ml)

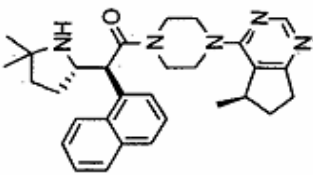
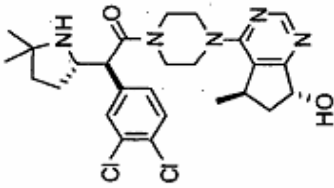
- gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con hielo/NH₄Cl saturado, se extrajo con DCM (2 X 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite, que se usó sin purificación. MS (APCI+) [M+H]⁺ 349,0. Este material
- 5 se usó para preparar el compuesto del título como se describe de forma análoga en el Ejemplo 3, Etapas 12-14, sustituyendo los materiales de partida apropiados. *m/z* 504,3; RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49-3,61 (m, 10H), 3,47 (s, 3H), 3,38-3,33 (m, 3H), 2,37-1,78 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
- 10 Los ejemplos 107-141 mostrados en la Tabla 4 también se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se han descrito anteriormente.

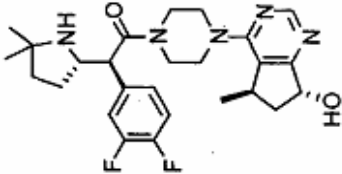
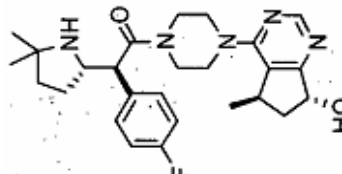
Tabla 4

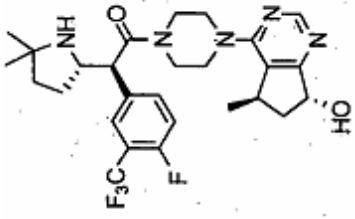
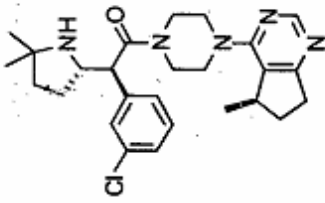
Nº Ej.	Estructura	Nombre	LC/MS RMN
107		Diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pitimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	LC/MS = 3,89 minutos, (APCI+) m/z = 616 [M+H]⁺
108		Diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pitimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm, pureza de un 100% = 2,22 minutos, LC/MS = 2,42 minutos, (APCI+) HPLC, 220 nm, pureza de un 100%, t.r. = 2,22 min, LC/MS, t.r. = 2,42 min, (APCI+) m/z = 504 [M+H]⁺

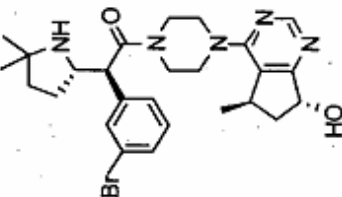
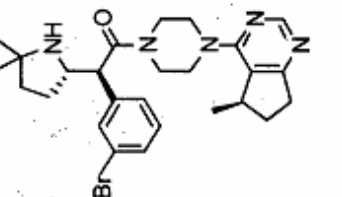
Nº Ej.	Estructura	Nombre	LCMS RMN
109		Diclorohidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 1,95 minutos, pureza de un 99,6%, LC/MS = 2,12 minutos, (APCI+) m/z = 482 [M+H]⁺
110		Diclorohidrato de (S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 254 nm = 2,05 minutos, pureza de un 95,6%, LC/MS = 2,23 minutos, (APCI+) m/z = 518 [M+H]⁺

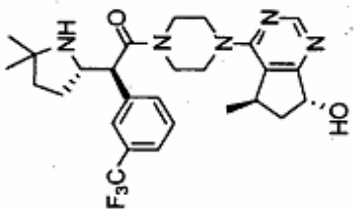
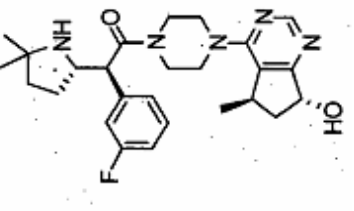
Nº Ej.	Estructura	Nombre	LC/MS RMN
111		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona	HPLC, 220 nm = 1,98 minutos, pureza de un 100%, LC/MS = 2,28 minutos, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺
112		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona	HPLC, 220 nm = 2,01 minutos, pureza de un 100%, LC/MS = 2,50 minutos, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺
113		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona	HPLC, 254nm = 1,99 minutos, pureza de un 100%, LC/MS = 2,24 minutos, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺

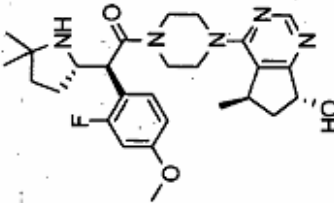
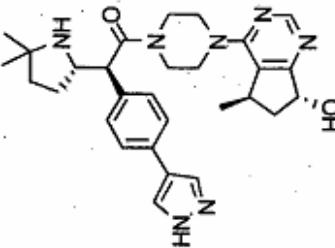
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
114		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 1,95 minutos, pureza de un 98%, LC/MS = 2,51 minutos, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺
115		Diclorhidrato de (S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 254 nm = 2,01 minutos, pureza de un 99,90%, LCMS (APCI+) 519,8 m/z [M+H] ⁺ ; Tr = 2,80; RMN 1H (400 MHz, CD3OD) 8,57 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,39 (dd, J1 = 2,34 Hz, J2 = 8,59 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,37 Hz, 1H), 3,95-3,65 (m, 6H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (d, J = 5,857 Hz, 3H)

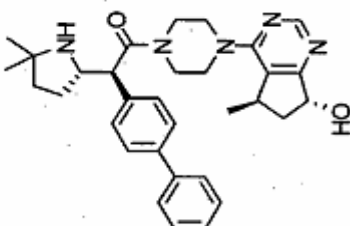
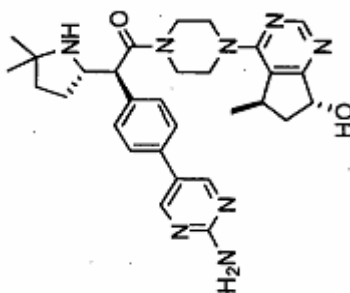
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
116		Diclorhidrato de (S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 254 nm = 1,96 minutos, pureza de un 99,90%, LCMS (APCI+) 486,2 m/z [M+H]⁺; Tr = 2,49
117		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 1,85 minutos, rendimiento de un 99,90%, LCMS (APCI+) 468,1 m/z [M+H]⁺; Tr = 2,35

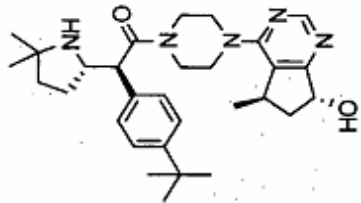
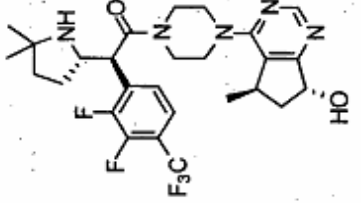
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
118		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 2,02 minutos, pureza de un 99,99%, LCMS (APCI+) 536,1 m/z [M+H]⁺; Tr = 2,66
119		Diclorhidrato de (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 2,00 minutos, pureza de un 98,9%, LCMS = 2,76 minutos, (APCI+) m/z = 468 [M+H]⁺, RMN 1H (400 MHz, D2O) 8,26 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 1H), 4,23 (d, J = 8,18 Hz, 1H), 4,19-4,00 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,56-3,38 (m, 4H), 3,03-2,88 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 5H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,92 (d, J 6,64 Hz, 3H)

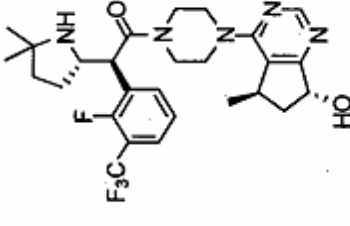
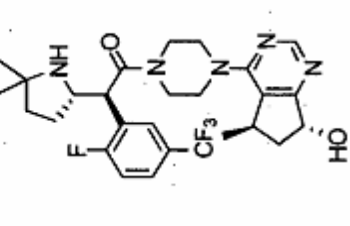
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
120		Diclorhidrato de (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 254 nm = 2,01 minutos, pureza de un 99,09%, LCMS (APCI+) = 530,0 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,31 minutos, RMN 1H (400 MHz, D2O) 8,39 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,24 (d, J = 4,685 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 7,809 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,7-3,58 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,95 (d, J = 7,028 Hz, 3H)
121		Diclorhidrato de (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 254 nm = 2,00 minutos, pureza de un 96,92%, LCMS (APCI+) = 530,0 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,31 minutos, RMN 1H (400 MHz, D2O) 8,22 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 4,21-4,0 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,78-3,5 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,5-3,45 (m, 3H), 2,95 (dd, J1 = 9,371 Hz, J2 = 18,351 Hz, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,86-1,86 (m, 5H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (d, J = 7,028 Hz, 3H)

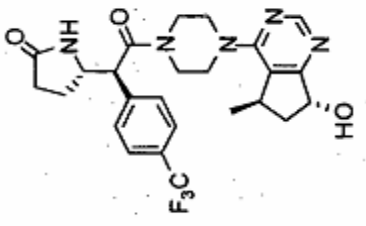
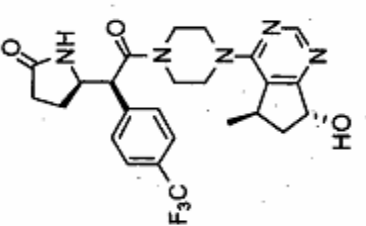
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
122		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona	HPLC, 254 nm = 2,05 minutos, pureza de un 95,92%, LCMS (APCI+) 518,0 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,40, RMN 1H (400 MHz, D2O) 8,39 (s, 1H), 7,65-7,6 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,466 Hz, 2H), 5,25 (t, J = 7,809 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 9,371 Hz, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,62-3,4 (m, 4H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,94 (d, J = 7,028 Hz, 3H)
123		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-(3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC, 220 nm = 1,85 minutos, pureza de un 99,99%, LCMS (APCI+) 468,4 m/z [M+H]⁺; Tiempo de retención = 2,49 minutos, RMN 1H (400 MHz, CD3OD) 8,6 (s, 1H), 7,5-7,42 (1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 5,32 (t, J = 7,809 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 9,761 Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,1-4,02 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,5-3,4 (m, 1H) 2,4-2,31 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,18 (d, J = 7,028 Hz, 3H)

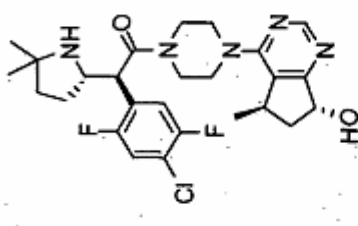
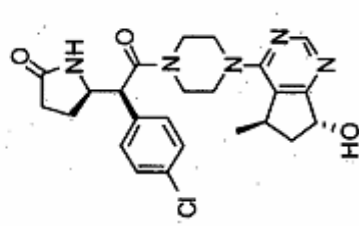
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
124		Diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	HPLC pureza de un 98% a 254 nm, Tiempo de retención = 1,84 minutos, LCMS (APCI+) M+H+: 498 (100%); tiempo de retención = 2,08 minutos, RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ 9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,26 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
125		(S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,2, 3H), 7,31 (d, J = 8,2, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,81 (t, J = 6,7, 1H), 3,84-3,40 (m, 12H), 3,02 (d, J = 9,5, 1H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,48 (ddd, J = 6,4, 14,0, 17,8, 5H), 1,09 (d, J = 5,2, 8H), 1,00 (d, J = 6,9, 4H)

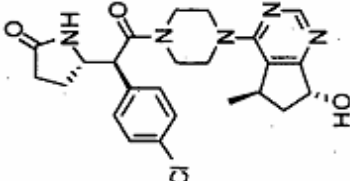
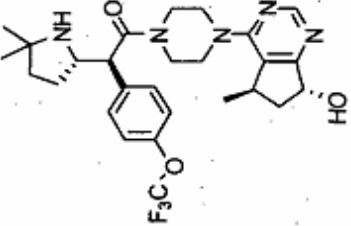
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
126		(S)-2-(2-(bifenil-4-yl)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,3, 1H), 5,33 (d, J = 5,6, 1H), 4,81 (dd, J = 6,3, 12,7, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,74 - 3,40 (m, 7H), 3,16-3,11 (m, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,58- 1,36 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,9, 3H)
127		(S)-2-(4-(2-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3, 2H), 7,41 (d, J = 8,3, 2H), 6,72 (s, 2H), 4,82 (t, J = 6,7, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73-3,41 (m, 8H), 2,05-1,81 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,9, 3H)

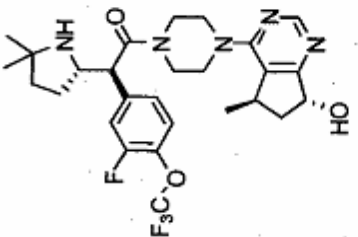
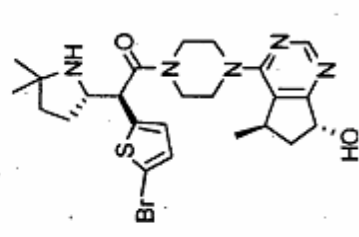
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
128		Diclorhidrato de (S)-2-((4-terc-butilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpiperolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN 1H (400 MHz, D2O) δ 8,47 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0, 2H), 7,32 (d, J = 8,1, 2H), 5,33 (t, J = 7,8, 1H), 4,32-4,28 (m, 3H), 4,00 - 3,83 (m, 2H), 3,68 - 3,48 (m, 5H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 2,29-4,24 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,04 (d, J = 6,9, 3H)
129		(S)-2-((2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpiperolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN 1H (400 MHz, D2O) δ 8,39 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,87 - 3,64 (m, 4H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 2,22 - 2,28 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 4H), 1,38 (s, 4H), 1,32 (s, 4H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

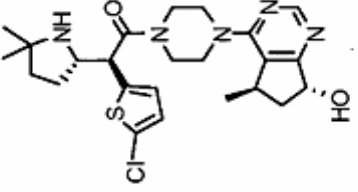
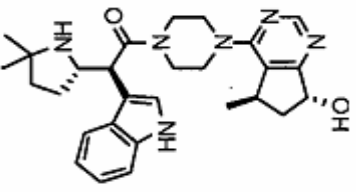
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
130		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,16 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,41-2,96 (m, 6H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,73-1,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
131		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 9,63-9,50 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 4,00-3,61 (m, 11H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (s, 4H), 1,30-1,21 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
132		(S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piprolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 2H), 5,40 (d, J = 5,5, 1H), 4,83 (d, J = 6,2, 1H), 4,24 (d, J = 8,9, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,9, 3H), 0,94 (d, J = 6,6, 1H)
133		(R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)piprolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 2H), 5,40 (d, J = 5,5, 1H), 4,83 (c, J = 6,2, 1H), 4,24 (d, J = 8,9, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 4H), 3,54 - 3,38 (m, J = 10,2, 6H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 4H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,9, 3H), 0,94 (d, J = 6,6, 1H)

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
134		(S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpírrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,37 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 6,2, 9,2, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 5,24 (t, J = 7,9, 1H), 4,49 (d, J = 9,1, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, J = 19,2, 3H), 3,64 - 3,29 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,08-1,96 (m, J = 13,2, 1H), 1,93-1,71 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (d, J = 5,9, 3H), 0,98 (d, J = 7,0, 3H)
135		(R)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pírrolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,08 (t, J = 7,1, 1H), 4,25 = 4,13 (m, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,53 (m, J = 9,6, 3H), 3,50 - 3,29 (m, J = 16,3, 4H), 3,20 (s a, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 7,1, 16,4, 2H), 2,15 (dd, J = 5,0, 12,0, 2H), 1,98 - 1,83 (m, J = 9,1, 1H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 1,14 (d, J = 7,0, 3H)

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
136		(S)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4, 2H), 7,23 (d, J = 8,4, 2H), 5,95 (s, 1H), 5,07 (t, J = 7,1, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,86 (d, J = 9,9, 2H), 3,68 (d, J = 5,8, 1H), 3,65 - 3,51 (m, J = 14,3, 2H), 3,48 - 3,29 (m, J = 12,8, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 3H), 1,94 - 1,68 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,0, 3H)
137		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona	RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,45 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,38 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,70 - 3,55 (m, 6H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

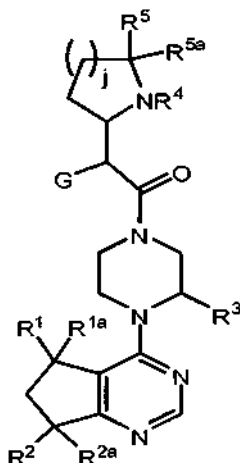
Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
138		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,46 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 7H), 3,39 - 3,27 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,99- 1,84 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
139		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona	RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,50 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,83 - 3,46 (m, 8H), 2,33 - 2,27 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Ej. N°	Estructura	Nombre	LCMS RMN
140		(S)-2-((5-clorotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pimimidin-4-il)piiperazin-1-il)etanona	RMN ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,54 (s, 1H), 6,98 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 3,87 - 3,46 (m, 8H), 2,36 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 1,89 (m, 5H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,14 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
141		(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pimimidin-4-il)piiperazin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)etanona	LC/MS, tiempo de retención = 2,42 minutos, (APCI+) m/z = 489 [M+H] ⁺

Las expresiones "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluye", e "incluye", cuando se usan en la presente memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes, o etapas indicados, pero no excluyen la presencia o adición de una u otras características, números enteros, componentes, etapas, con grupos más de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula:



5

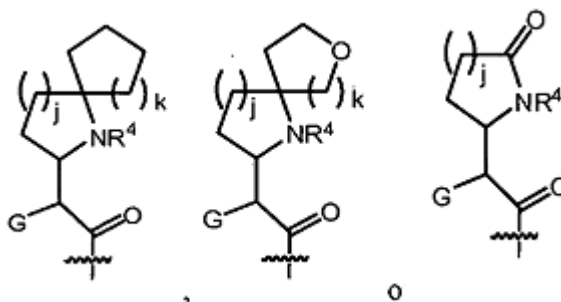
y enantiómeros y sales del mismo, en la que:

- 10 G es fenilo, naftaleno, un heteroarilo de 5-6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros en donde el fenilo, naftaleno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos R^a ;
- R^1 y R^{1a} se seleccionan independientemente entre H, Me, Et, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , CHF_2 o CH_2F ;
- R^2 es H, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ o F;
- R^{2a} es H, Me o F, o
- 15 R^2 y R^{2a} son oxo;
- R^3 es H, Me, Et, o CF_3 ;
- R^4 es H, heterociclo de 4-6 miembros, ciclopropilmetilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con F, $-\text{OH}$ o $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$;
- R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están
- 20 unidos forman un grupo carbonilo, un cicloalquilo de 5-6 miembros o un heterociclo de 5-6 miembros, en donde el heterociclo tiene un heteroátomo de oxígeno;
- cada R^a es independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, CN, fenilo, $-\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, NH_2 , $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
- 25 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, o $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$; y
- j es 1 o 2; y cuando j es 2, el carbono del anillo de j opuesto a NR^4 se puede sustituir con un heteroátomo de O.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es H.

30 3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^5 es H, metilo o etilo y R^{5a} es H, metilo o etilo.

4. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^5 y R^{5a} junto con el átomo al que están unidos forman un cicloalquilo de 5-6 miembros,



35

en las que k es 1 o 2 y la línea ondulada es el lugar en el que la estructura se une a la piperazina requerida de

Fórmula I.

5. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{1a} es H o metilo.

6. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es H, etilo, CH=CH₂, CH₂OH, CH₂F o metilo opcionalmente en la configuración (R).

7. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{2a} es H.

8. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es F, OH o -OMe.

9. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁴ se selecciona entre H, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH, CH₂CH₂OCH₃, ciclopropilmetilo, tetrahidropirranilo, CH₂CF₃, CH₂CH₂F y CH₂CHF₂.

10. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que j es 1 o 2.

11. El compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que G es 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-benzamida, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-cloro-2,5-difluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-bromofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, bifenil-4-ilo, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenilo, 4-terc-butilfenilo, 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo o 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo.

12. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 y seleccionado entre:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona

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

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

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

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

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

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

- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(3-hidroxiopropil)pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- 5 (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il)etanona
- 15 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- 20 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 25 (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona
- 30 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-5-(fluorometil)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona
- 35 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 40 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- 45 (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 50 (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- 55 (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona
- 60 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzonitrilo
- 65 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzonitrilo

- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 5 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 10 (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 15 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 20 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-metoksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-(hidroximetil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 25 (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7--dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 30 (R)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- (R)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 35 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)benzonitrilo
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 40 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoksi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 45 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 50 (R)-4-(4-((S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7(6H)-ona
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 55 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 60 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 65 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-azaespiro[4,4]nonan-2-il)etanona

- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dietilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona
- 5 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzamida
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzamida
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- 10 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(meth-ilsulfonyl)fenil)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona
- 15 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 20 4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-fluorobenzonitrilo
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona
- 25 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona
- 30 (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 35 (S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 40 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 45 diclorhidrato de (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 50 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona
- 55 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 60 diclorhidrato de (S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
- 65 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona

diclorhidrato de (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 diclorhidrato de (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 5 diclorhidrato de (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona
 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 10 diclorhidrato de (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 15 (S)-2-(bifenil-4-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 diclorhidrato de (S)-2-(4-terc-butilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 20 (S)-2-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 25 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-2-ona
 (R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-2-ona
 30 (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (R)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona
 35 (S)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona
 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona
 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 40 (S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona
 45 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)etanona;
 y sales de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como un medicamento en el tratamiento de una afección mediada por AKT proteína quinasa seleccionada entre:

trastornos hiperproliferativos, que incluyen cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmón : carcinoma broncogénico (células escamosas, microcítico sin diferenciar, macrocítico sin diferenciar, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmón no microcítico, pulmón microcítico; (3) Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células

- transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); (5) Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células de retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes, cordoma, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma del cuello uterino, displasia de cuello uterino previa al tumor), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); (9) Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevus displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas adrenales: neuroblastoma; (12) Mama: mama metastásico; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavidad oral; (15) leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros que incluyen enfermedad metastásica resistente; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos; artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Crohn, angiofibroma, enfermedades oculares (vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular), esclerosis múltiple, obesidad, reestenosis, enfermedades autoinmunes, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis con injerto de venas, estenosis con injerto de prótesis peri-anastomótica, hiperplasia de próstata, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a reparación tisular, formación de tejido cicatricial (y curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, retrovirales o parasitarias, enfermedad pulmonar, neoplasia, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante y choque séptico.
- 35 15. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.