

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 228**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2007 E 11166123 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2399909**

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

30 Prioridad:

06.07.2006 US 818718 P

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

17.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MITCHELL, IAN, S.;
BLAKE, JAMES, F.;
XU, RUI;
KALLAN, NICHOLAS, C.;
XIAO, DENGMIN;
SPENCER, KEITH, LEE;
BENCSIK, JOSEF, R.;
LIANG, JUN;
SAFINA, BRIAN;
ZHANG, BIRONG;
CHABOT, CHRISTINE;
DO, STEVEN;
WALLACE, ELI, W.;
BANKA, ANNA, L. y
SCHLACHTER, STEPHEN, T.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

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

ES 2 554 228 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

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

5 **Campo de la invención**

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

Descripción del estado de la técnica

[0002] Las proteína quinasas (PK) son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en los restos de tirosina, serina y treonina de proteínas por transferencia del fosfato terminal (γ) del ATP. A través de las rutas de transducción de señales, estas enzimas modulan el crecimiento, diferenciación y proliferación celulares, es decir, prácticamente todos los aspectos de la vida celular de una forma u otra dependen de la actividad de las PK (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA). Además, la actividad anómala de las PK se ha relacionado con una multitud de trastornos, que van desde enfermedades que son relativamente no mortales tales como la psoriasis hasta enfermedades extremadamente virulentas tales como el glioblastoma (cáncer cerebral). Las proteína quinasas son un tipo de objetivo importante para la modulación terapéutica (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

[0003] Es significativo que a menudo se describe que la fosforilación y/o expresión de proteínas atípica es uno de los efectos causantes de la proliferación celular anómala, metástasis y supervivencia celular en el cáncer. Se ha implicado específicamente en el cáncer la regulación y/o expresión anómalas de diferentes quinasas, incluyendo Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 y GSK3 entre otras muchas.

[0004] Las proteína quinasas incluyen dos clases; las proteína tirosina quinasas (PTK) y las serina-treonina quinasas (STK). Las enzimas proteína quinasas B/Akt son un grupo de serina/treonina quinasas que son expresadas en exceso en una variedad de tumores humanos. Uno de los objetivos mejor caracterizados de los productos lipídicos de la PI3K es la serina/treonina proteína quinasa Akt de 57 kD, en dirección 3' de PI3K en la ruta de transducción de señales (Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183). Akt es el homólogo humano del protooncogén v-akt del retrovirus transformante agudo AKT8. Debido a su alta homología de secuencia con las proteína quinasas A y C, Akt también se llama proteína quinasa B (PKB) y relacionada con A y C (RAC). Se sabe que existen 3 isoformas de Akt, en concreto Akt1, Akt2 y Akt3, que presentan una homología global de 80% (Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li y col., (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; documento WO 2005/113762). Las isoformas de Akt comparten una organización de dominio común que consiste en un dominio de homología Pleckstrin en el extremo N, un dominio catalítico de quinasa y una región reguladora corta en el extremo C. Además, tanto Akt2 como Akt3 presentan variantes de corte y empalme. Tras el reclutamiento en la membrana celular por PtdIns(3,4,5)P₃, Akt es fosforilada (activada) por PDK1 en T308, T309 y T305 para las isoformas Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) y Akt3 (PKB γ), respectivamente, y en S473, S474 y S472 para las isoformas Akt1, Akt2 y Akt3, respectivamente. Dicha fosforilación la produce una quinasa todavía desconocida (llamada putativamente PDK2), aunque se han implicado en este proceso a PDK1 (Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393), autofosforilación (Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 8271) y quinasa unida a integrina (ILK) (Delcomenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211). La activación de Akt requiere su fosforilación en el resto de Ser 473 en el patrón hidrófobo C-terminal (Brodbeck y col. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136; Coffey y col., (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481; Alessi y col. (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269). Aunque la monofosforilación de Akt activa la quinasa, es necesaria la bis(fosforilación) para la actividad máxima de la quinasa.

[0005] Se cree que la Akt produce su efecto en el cáncer suprimiendo la apoptosis y potenciando tanto la angiogénesis como la proliferación (Toker y coll. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966). Akt es expresada en exceso en muchas formas de cáncer humano incluyendo, pero sin limitar, carcinomas de colon (Zinda y col., (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475), ovárico (Cheng y col., (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:9267), cerebral (Haas Kogan y col., (1998) *Curr. Biol.* 8:1195), pulmonar (Brogard y col., (2001) *Cancer Res.* 61:3986), pancreático (Bellacosa y col., (1995) *Int. J. Cancer* 64:280-285; Cheng y col., (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 3636-3641), prostático (Graff y col., (2000) *J. Biol. Chem.* 275:24500) y gástrico (Staal y col., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:5034-5037).

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

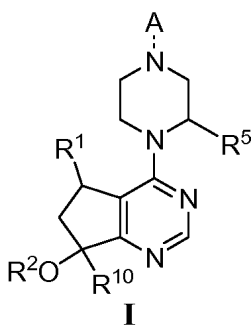
[0007] El desarrollo de inhibidores de quinasas que se dirigen a rutas reguladas de forma anómala y que finalmente producen enfermedad, tiene un enorme interés ético y comercial para la comunidad ética y farmacéutica. Un compuesto que inhiba (1) el reclutamiento de Akt en la membrana celular, (2) la activación por la PDK1 o PDK2, (3) la fosforilación del sustrato, o (4) uno de los objetivos corriente abajo de la Akt, podría ser un agente anticancerígeno valioso, sea como una terapia independiente o junto con otros procedimientos aceptados.

[0008] La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 2005/0130954 y WO 2005/051304 A describen, entre otros, una variedad de compuestos que actúan como inhibidores de AKT. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

10 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben la proteína quinasa AKT. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades y afecciones que se pueden tratar por inhibición de las proteína quinasas AKT.

[0010] Más específicamente, la presente invención incluye compuestos que tienen la fórmula general I:



y tautómeros, enantiómeros separados, diastereómeros separados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R¹, R², R⁵ y R¹⁰ y A son como se definen en el presente documento.

[0011] La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0012] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por las proteína quinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o un enantiómero, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. Las afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero sin limitar, enfermedades y trastornos inflamatorios, hiperproliferativos, cardiovasculares, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

[0013] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la producción de proteína quinasas AKT en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la producción de una proteína quinasa AKT.

[0014] En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir la actividad de las proteína quinasas AKT, que comprende poner en contacto dicha quinasa con un compuesto de fórmula I.

[0015] Los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

[0016] Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I y enantiómeros, solvato y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar como medicamentos en el tratamiento de afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT.

[0017] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia. En una realización, la terapia comprende el tratamiento de una afección mediada por la proteína quinasa AKT.

[0018] La presente invención proporciona además kits para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado

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

5

[0019] La presente invención también incluye procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de la presente invención.

[0020] Las ventajas adicionales y las características nuevas de la presente invención se establecerán, en parte, en la descripción siguiente y, en parte, serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la siguiente memoria, o se pueden aprender a partir de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden realizar y conseguir mediante instrumentos, combinaciones, composiciones y procedimientos señalados particularmente en las reivindicaciones que se adjuntan.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0021] A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las realizaciones indicadas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. Al contrario, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir en el alcance de la presente invención tal como se define por las reivindicaciones. Un experto en la materia conocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención, La presente invención de ningún modo se encuentra limitada por los procedimientos y materiales descritos. En el caso en el que uno o más de los materiales de la bibliografía incorporada o similares difieran o contradigan esta solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos, predominan el uso, las técnicas descritas o similares de la presente solicitud.

DEFINICIONES

[0022] El término "alquilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de 1 a 12 átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitar, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

[0023] El término "alquilenilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo divalente, saturado, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono, en el que el radical alquilenilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

[0024] El término "alqueniilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en el que el radical alqueniilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propeniilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, y similares.

55

[0025] El término "alquinilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de 2 a 12 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

60

[0026] Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico" como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado con un anillo de cicloalquilo

65

o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitar, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas con puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

[0027] La expresión "(cicloalquil C₃-C₆)-CH₂" incluye ciclopropil-CH₂, ciclopentil-CH₂ y ciclohexil-CH₂.

[0028] "Arilo" como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono, obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono del sistema de anillo aromático original. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitar, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

[0029] Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" como se usan en el presente documento, se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C el resto de los átomos del anillo, en el que uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical pueden ser un radical carbono o un radical heteroatómico. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitar, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo quinolizino y N-piridilureas. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido por C o unido por N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-3-ilo (unido por C). Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolina-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo del presente documento están opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

[0030] El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitar, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

[0031] A modo de ejemplo y no como limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Los ejemplos adicionales de heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

[0032] A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β-carbolina. Más típicamente todavía, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

[0033] El término "halógeno" tal como se usa en el presente documento significa flúor, cloro, bromo o yodo.

[0034] El término "uno/a", tal como se usa en el presente documento, significa uno/a o más.

[0035] Tal 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 separados, diastereómeros separados, mezclas racémicas, solvatos y sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

[0036] Debe entenderse que en los casos en que se usen dos o más radicales sucesivamente para definir un sustituyente unido a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es terminal y se considera que el último radical nombrado está unido a la estructura en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

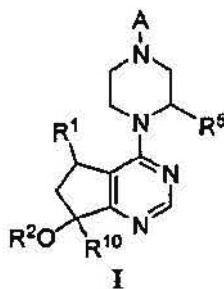
INHIBIDORES DE AKT

[0037] Los compuestos de fórmula I son útiles para inhibir las proteína quinasas AKT. Dichos compuestos tienen utilidad como agentes terapéuticos para enfermedades que se pueden tratar por inhibición de la ruta de señalización de la proteína quinasa AKT y rutas de receptores de tirosina y serina/treonina quinasa.

[0038] En particular, se encontró que los compuestos de fórmula I, en la que OR² es OH, eran al menos 50 veces más selectivos para la AKT frente a la proteína quinasa A (PKA). Por ejemplo, al menos 100 veces, y como ejemplo adicional, al menos 150 veces más selectivos para la AKT frente a la PKA. La selectividad frente a la PKA es conveniente puesto que la PKA está implicada en muchos procesos celulares importantes para la función y fisiología normales de muchos tipos de células. Además, no se cree que la inhibición de la PKA contribuya a los efectos antiproliferativos y proapoptóticos de la inhibición de la AKT. De este modo, la inhibición de la PKA podría conducir a sucesos adversos no asociados con la inhibición de la AKT sin contribuir a los beneficios de la inhibición de la AKT que modifican la enfermedad.

[0039] Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles como inhibidores de tirosina quinasas así como de serina y treonina quinasas además de la AKT.

[0040] En general, un aspecto de la invención incluye compuestos de fórmula I:



y tautómeros, enantiómeros separados, diastereoisómeros separados, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es H, Me, Et, vinilo, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R² es H;

R⁵ es H, Me, Et o CF₃;

A se selecciona entre las fórmulas 2 y 4 tal como se muestra en la reivindicación 1,

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

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

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

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

o R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R⁸ es H, Me, F u OH,

o R⁸ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

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

R¹⁰ es H o Me.

15

[0041] En una realización adicional, los compuestos de fórmula I incluyen compuestos en los que G es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R⁹; y

R⁶ y R⁷ son independientemente H, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de

20 N, O y S, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl o Me, cicloalquilo C₃-C₆, hidroxil (cicloalquilo C₃-C₆), fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, piperidinilo y pirrolidinilo,

o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros en el que dicho

25 anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, halógeno, oxo, CF₃; CH₂CF₃ y alquilo C₁-C₃;

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

R⁸ es H, Me o OH; y

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

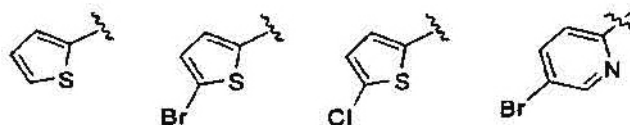
[0042] En relación con el grupo G de la fórmula I, los ejemplos incluyen fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃,

35 OCF₃, SCH₃, OCH₂Ph y ciclopropilo. Las realizaciones ilustrativas incluyen, pero sin limitar, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo, 4-isopropilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-ciclopropilfenilo, 3-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 45 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo y 4-(OCH₂Ph)-fenilo.

[0043] Un ejemplo adicional del grupo G de la fórmula I incluye cuando R⁹ es I. Una realización ilustrativa incluye 4-yodofenilo.

50

[0044] En relación con el grupo G de la fórmula I, la expresión "heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno" incluye tiofenos y piridinas opcionalmente sustituidos con halógenos. Los ejemplos particulares incluyen, pero sin limitar, las estructuras:

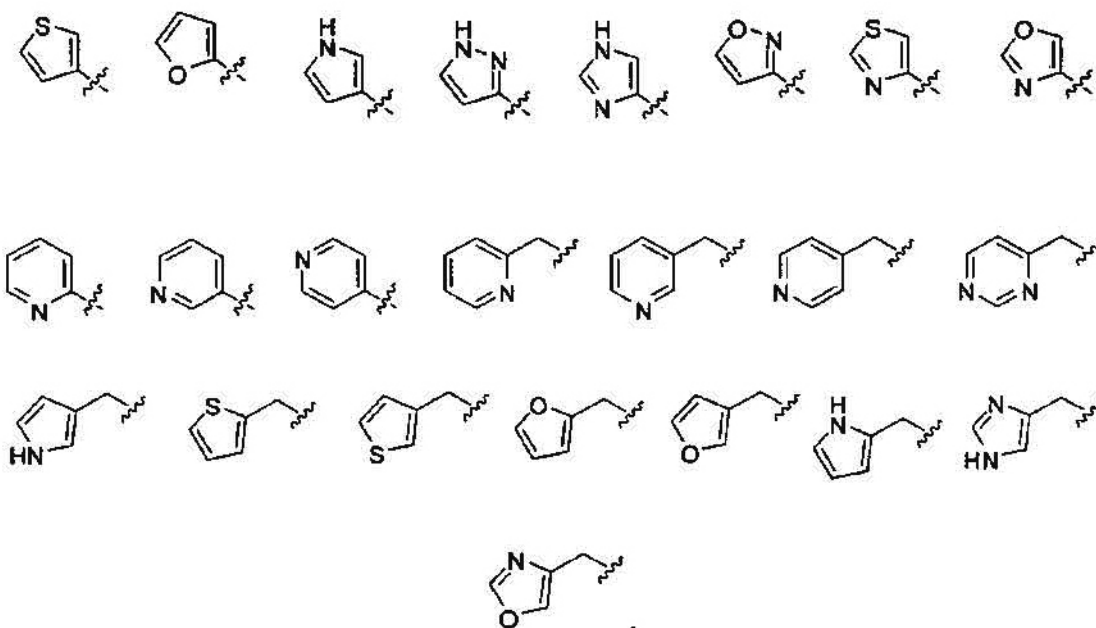


55

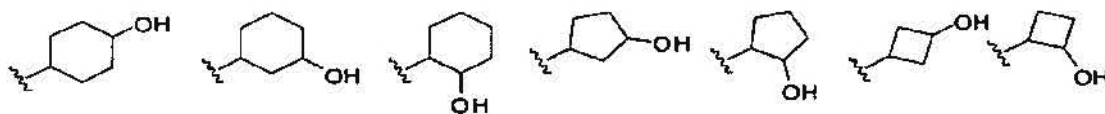
[0045] En relación con los grupos R⁶ y R⁷ en la fórmula I, la expresión "(cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)" incluye ciclopropil-CH₂, ciclobutil-CH₂, ciclopropil-CH₂ y ciclohexil-CH₂.

60 **[0046]** En relación con los grupos R⁶ y R⁷ de la fórmula I, el término "V-(CH₂)₀₋₁" incluye, pero sin limitar las

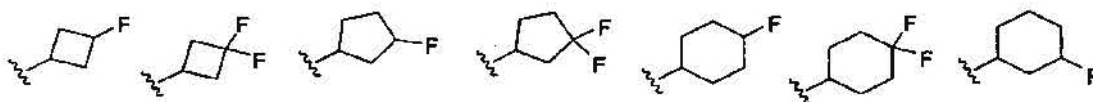
siguientes estructuras:



- 5 [0047] En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “hidroxi-(cicloalquilo C_3-C_6)” incluye, pero sin limitar las siguientes estructuras:



- 10 [0048] En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “fluoro-(cicloalquilo C_3-C_6)₀” incluye, pero sin limitar las siguientes estructuras:



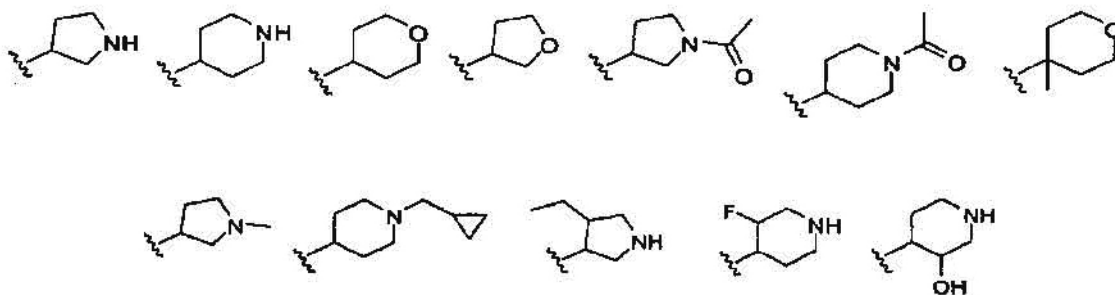
- 15 [0049] En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, la expresión “alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, OMe y CN” incluye, pero sin limitar, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2C(OH)(CH_3)_2$, CH_2OMe , CH_2CH_2OMe , $CH_2CH_2CH_2OMe$, $CH_2CH(OMe)CH_2$, $CH_2CH_2CH(OMe)CH_3$, $CH_2C(OMe)(CH_3)_2$, CH_2CN , CH_2CH_2CN , $CH_2CH_2CH_2CN$, $CH_2CH(CN)CH_2$, $CH_2CH_2CH(CN)CH_3$, $CH_2C(CN)(CH_3)_2$, y similares.

20

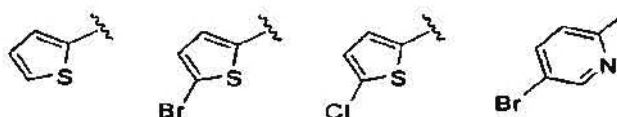
[0050] En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, en algunas realizaciones el término “heteroarilo” se refiere a un heteroarilo de 5-6 miembros, que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S.

- 25 [0051] En relación con los grupos R^6 y R^7 de la fórmula I, en algunas realizaciones la expresión “heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilmetilo o $C(=O)$ (alquilo C_1-C_3)” se refiere a un heterociclo de 4-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con un sustituyente CH_3 o $C(=O)CH_3$. Los ejemplos incluyen, pero sin limitar, las estructuras:

30



- [0052] En una realización de fórmula I, R¹⁰ es H.
- 5 [0053] En otra realización de fórmula I, R¹⁰ es metilo.
- [0054] En una realización de fórmula I, OR² está en la configuración (S) o (R).
- [0055] En una realización de fórmula I, R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es metilo, en el que dicho metilo está
10 opcionalmente en la configuración (S).
- [0056] En una realización de fórmula I, R¹ es metilo, en el que dicho metilo está opcionalmente en la configuración (R). En otra realización, R¹ es H.
- 15 [0057] En una realización de fórmula I, G es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de F, Cl, Br, Me, Et, isopropilo, CN, CF₃, OCF₃, SMe, OMe y CH₂OPh. Las realizaciones ilustrativas de G incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-isopropilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-bromo-3-
20 fluorofenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-ciano-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3,5-difluoro-4-clorofenilo, 2,3-difluoro-4-clorofenilo, 2,5-difluoro-4-clorofenilo, 3,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,3-difluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo o 4-(OCH₂Ph)-fenilo.
- 25 [0058] En realizaciones particulares G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo o 4-metilfenilo.
- 30 [0059] En realizaciones adicionales, R⁹ puede ser I o OCH₂-fenilo.
- [0060] Adicionalmente, G puede ser 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 3-trifluorometoxi-4-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-bromo-
35 4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo o 3-trifluorometil-4-fluorofenilo.
- [0061] En una realización, G puede ser un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno. En algunas realizaciones G es un tiofeno o piridina opcionalmente sustituidos con un halógeno. Las realizaciones
40 particulares incluyen:



- [0062] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser H.
- 45 [0063] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser OCH₃.
- [0064] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂).

[0065] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂).

[0066] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O y S.

5

[0067] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ o Me.

[0068] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃).

[0069] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser hidroxí-(cicloalquilo C₃-C₆).

[0070] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆).

15

[0071] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser CH(CH₃)CH(OH)fenilo.

[0072] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)CH₃. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o C(=O)CH₃.

[0073] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y tetrahidropiranilo. En otra realización, R⁶ o R⁷ puede ser alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo.

25

[0074] En una realización, R⁶ o R⁷ pueden ser H.

30

[0075] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, 3-pentilo o CH₂-tBu (neopentilo). En una realización adicional, R⁶ o R⁷ pueden ser CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH(CH₃)OH, CH₂CH(CF₃)OH, CH₂CF₃, CH₂CH₂F, CH₂C(=O)NH₂, CH₂C(=O)NH(CH₃), CH₂C(=O)N(CH₃)₂, CH₂C(=O)NH(iPr), CH₂CH₂C(=O)NH₂, CH(fenil)CH₂OH, CH(tetrahidropiranil)CH₂OH, CH₂CH₂CH₂(imidazolilo), CH₂CH₂(morfolinilo), CH₂(tetrahidropiranilo) o CH₂CH₂(tetrahidropiranilo), o

35



[0076] En una realización, R⁶ o R⁷ son independientemente CH(isopropil)₂, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CN, CH₂-fenilo.

40

[0077] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser OCH₃.

[0078] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser CH₂-ciclopropilo o CH₂-ciclopentilo. En una realización adicional, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-ciclobutilo.

45

[0079] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser CH₂-(pirid-3-ilo). En una realización adicional, R⁶ o R⁷ puede ser CH₂-(pirid-2-ilo) o CH₂-(pirid-4-ilo).

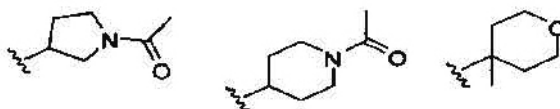
[0080] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 3,3-dimetilciclohexilo o 4-hidroxíciclohex-1-ilo.

50

[0081] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser CH(CH₃)CH(OH)fenilo.

[0082] En otra realización, R⁶ o R⁷ pueden ser pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, o

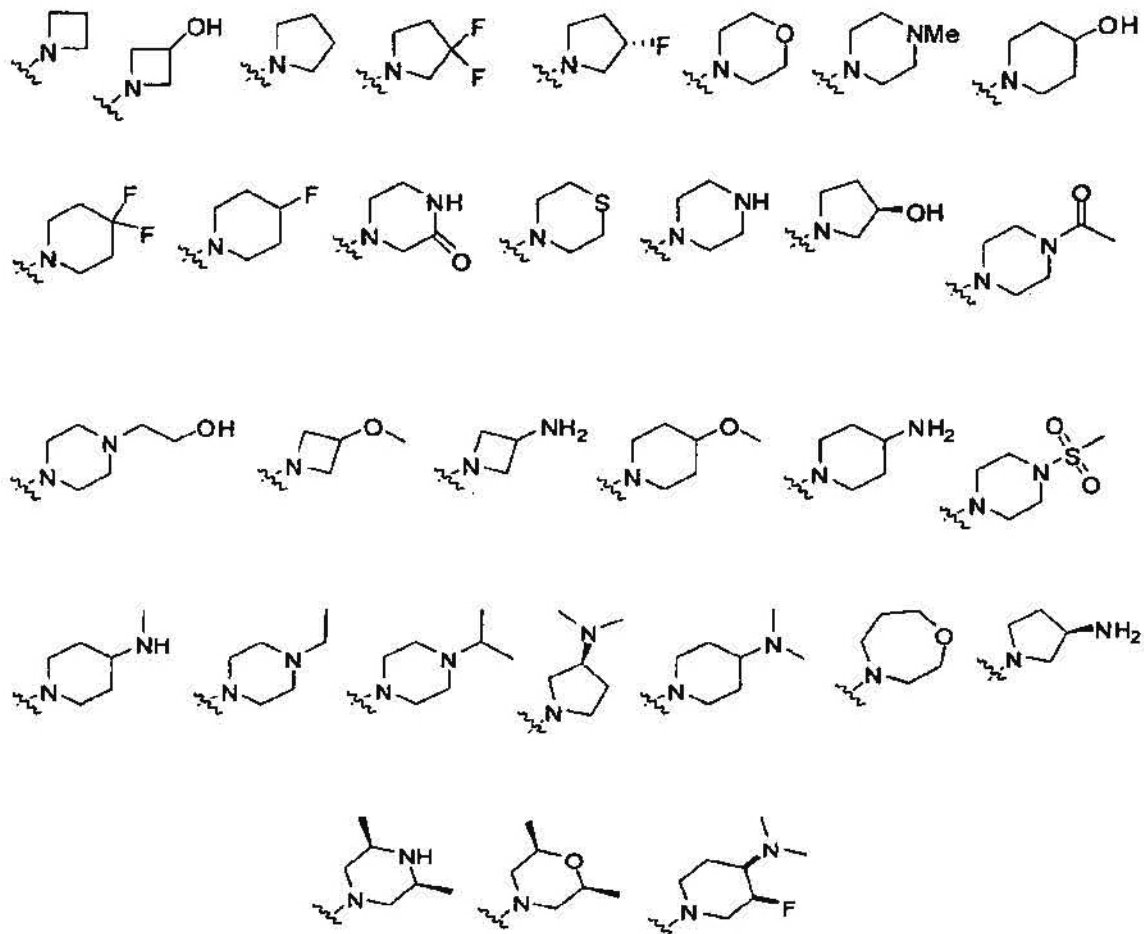
55



[0083] En otra realización, R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, OCH₃, C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃ y alquilo C₁-C₃.

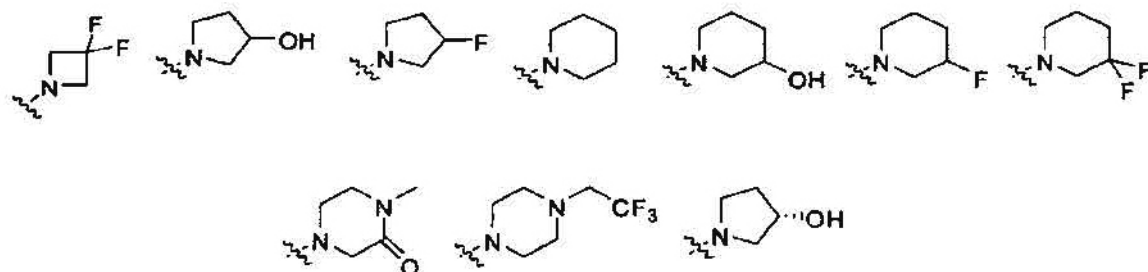
5

[0084] En realizaciones particulares, NR⁶R⁷ se selecciona de las estructuras:



10

[0085] En otra realización, NR⁶R⁷ se selecciona de las estructuras:



15 **[0086]** En una realización, R⁸ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R⁷ es H.

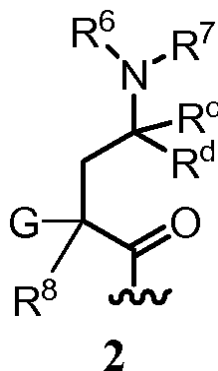
[0087] En otra realización, R⁸ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienen un átomo de nitrógeno en el anillo. En ciertas realizaciones, R⁷ es H.

20

[0088] En otra realización de fórmula I, A está representada por la fórmula 2:

5

10

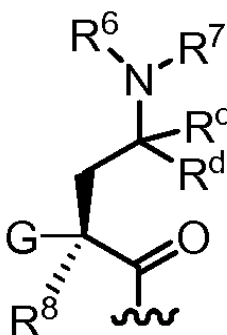


15

en la que G, R⁶, R⁷, R⁸, R^c y R^d son como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:

20

25



30

[0089] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula **2**, R⁸ es H o Me.

35 **[0090]** En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula **2**, R^c y R^d son metilo. En otras realizaciones, R^c y R^d son H.

[0091] En ciertas realizaciones, R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo.

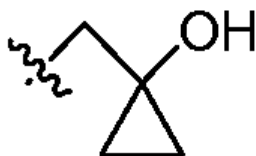
40 **[0092]** En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula **2**, R⁶ y R⁷ son independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, CH₂-ciclopropilo, o CH₂-ciclobutilo.

[0093] o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o azetidínulo,

45 **[0094]** o R⁶ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo.

[0095] En realizaciones adicionales del grupo A que tiene la fórmula **2**, R⁶ o R⁷ pueden ser independientemente isobutilo, tetrahidropiranilo, CH(fenil)CH₂OH, CH(tetrahidropiranil)CH₂OH, ciclohexilo, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, CH₂(CH)CH₃OH, CH₂CH(CF₃)OH, CH₂C(=O)N(CH₃)₂, CH₂C(=O)NH₂, CH₂CH₂CH₂(imidazolil) o

50



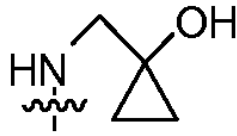
55

60 **[0096]** En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula **2**, NR⁶R⁷ es NH₂, NHMe, NH₂Et, NHPr, NH(iPr), NH(CH₂-ciclopropil), N(CH₂-ciclobutil), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(iPr), NEt₂, NEtPr o NEt(iPr).

[0097] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula **2**, NR⁶R⁷ es NH(isobutilo), NH(CH₂CH₂OH), NH(CH₂CH₂OCH₃), NH(CH₂C(=O)N(CH₃)₂), NH(CH₂CH(CH₃)OH), NH(ciclohexil), NH(tetrahidropiranil), NH(CH(fenil)CH₂OH), NH(CH(tetrahidropiranil)CH₂OH), NMe(CH₂CH₂OMe), NH(CH₂C(=O)NH₂), NH(CH₂CH₂CH₂(imidazolil) o

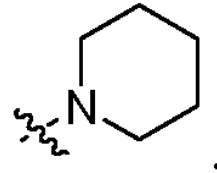
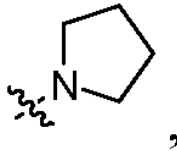
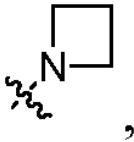
65

5



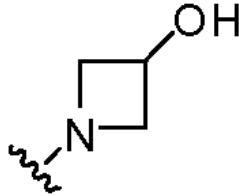
10 [0098] En otras realizaciones, NR^6R^7 se selecciona de las estructuras:

15



20 [0099] En otras realizaciones, NR^6R^7 se selecciona de las estructuras:

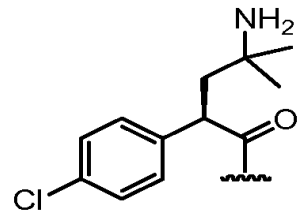
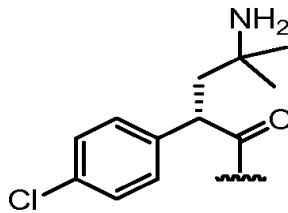
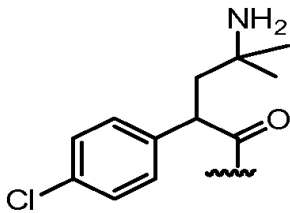
20



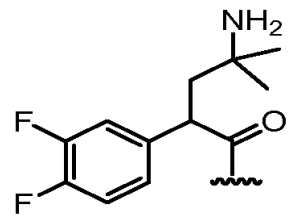
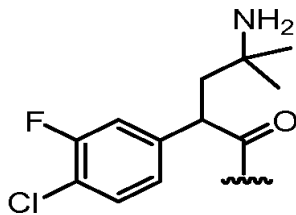
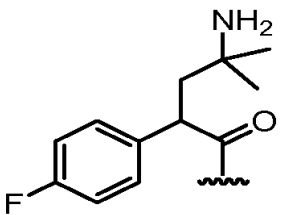
25

30 [0100] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula 2, R^6 y R^7 son H. En realizaciones particulares, A se selecciona entre:

35

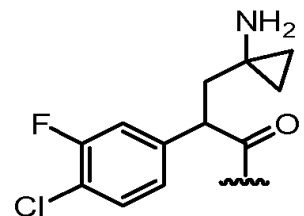
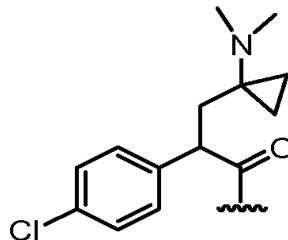
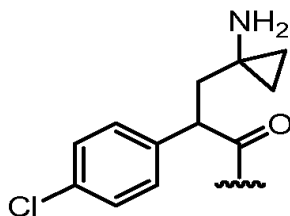


40



45

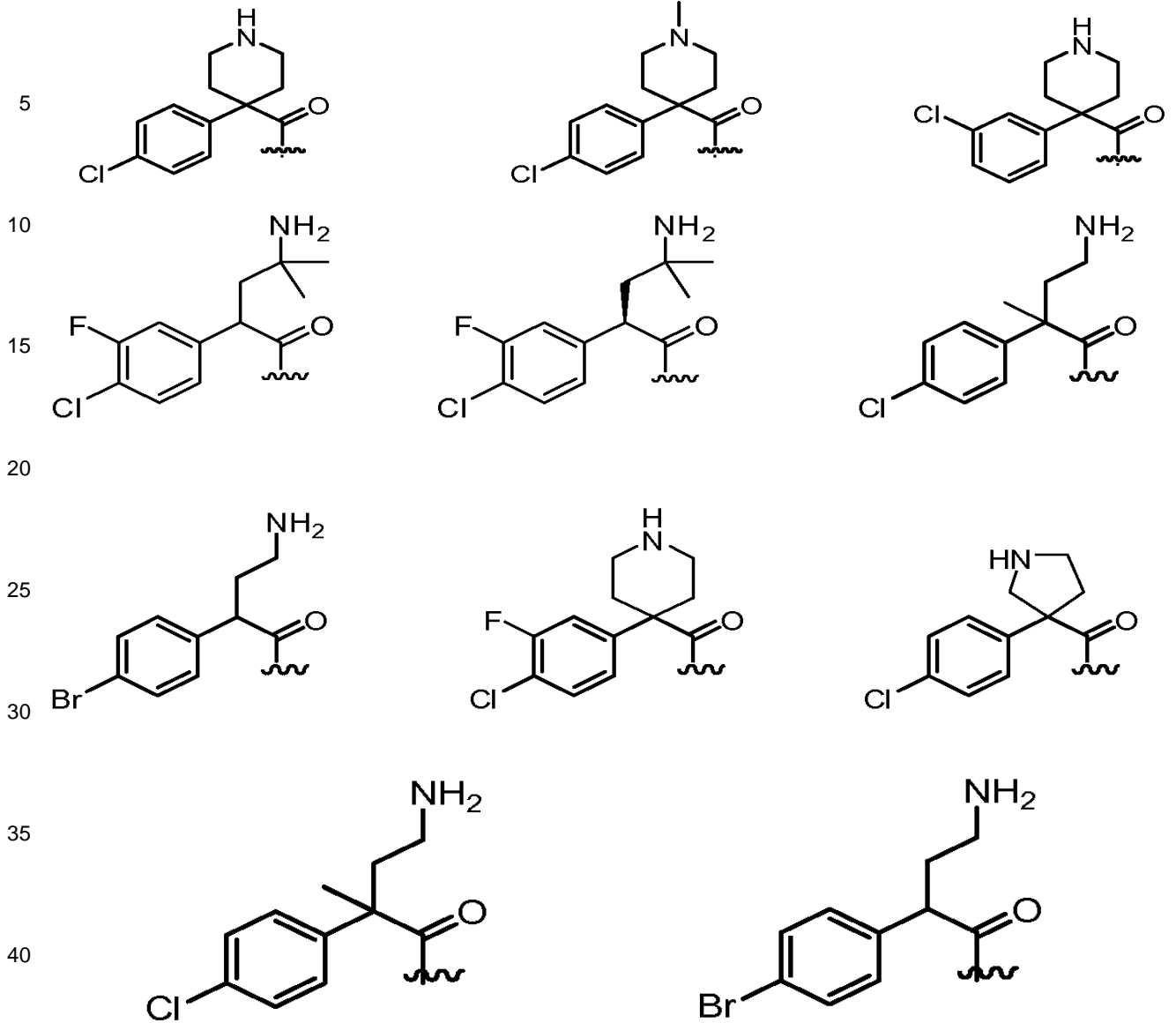
50



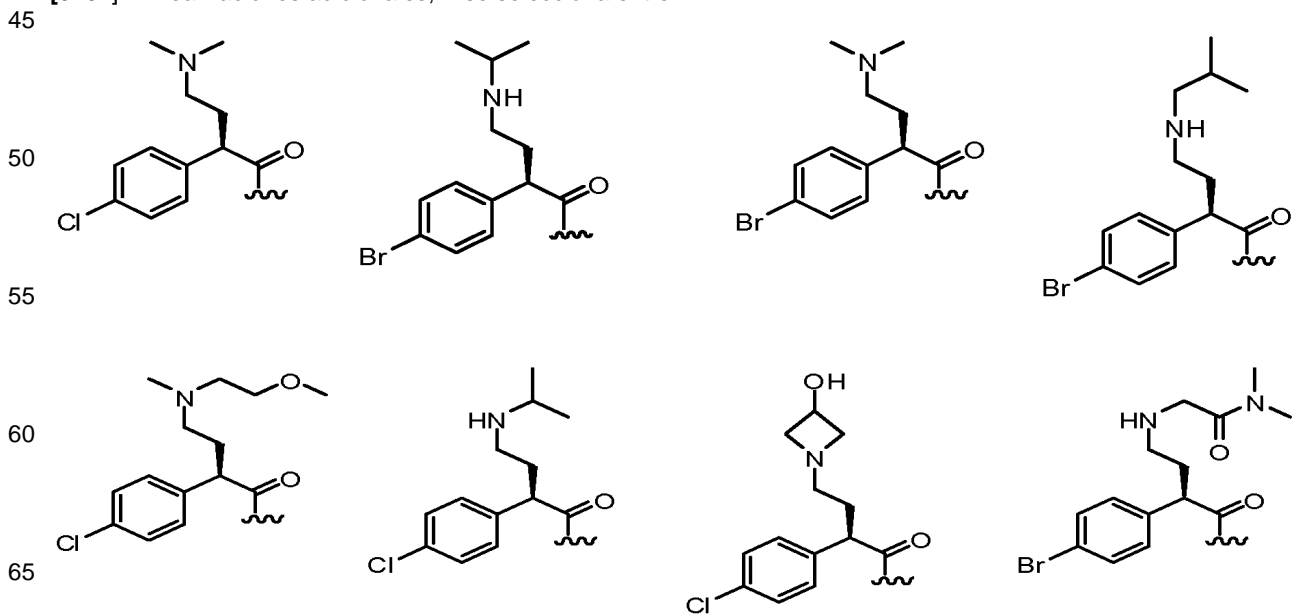
55

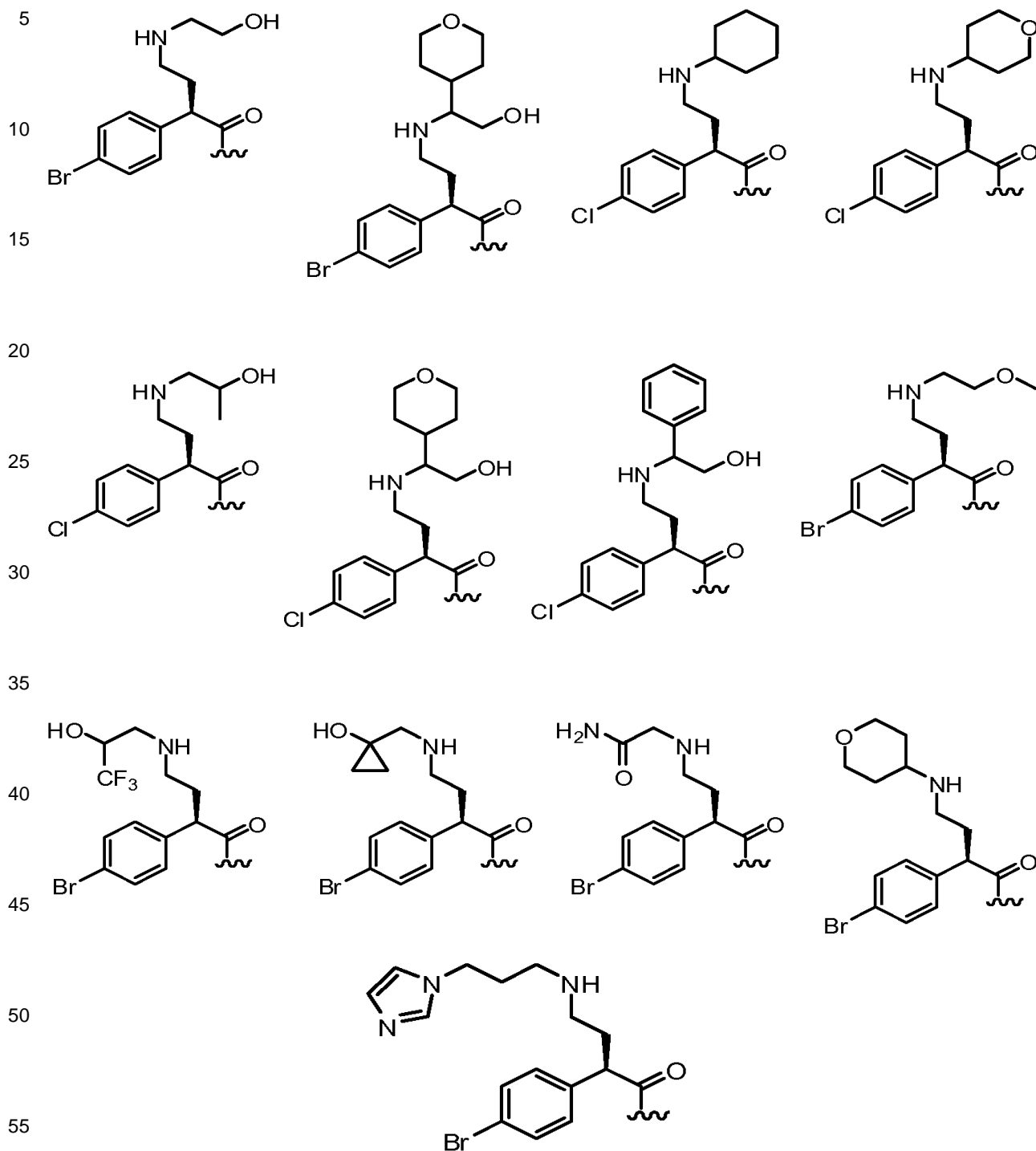
60

65



[0101] En realizaciones adicionales, A se selecciona entre:



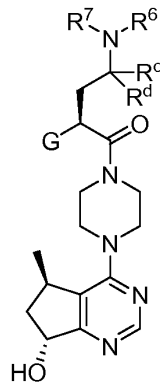


[0102] En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula 2B:

60

65

5



10

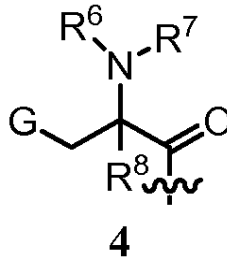
15

2B

en la que G, R^c, R^d, R⁶ y R⁷ son tal como se definen en el presente documento.

[0103] En ciertas realizaciones de fórmula I, A está representada por la fórmula 4:

20



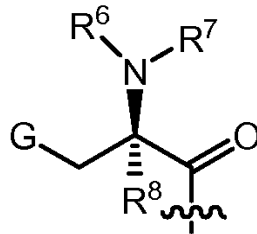
25

4

30 en la que G, R⁶ y R⁷ son tal como se definen en el presente documento. En ciertas realizaciones, A tiene la configuración:

35

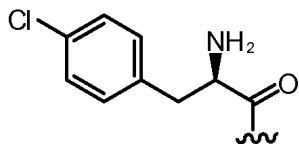
40



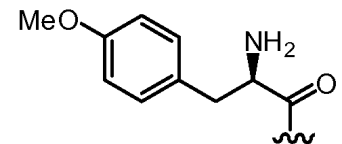
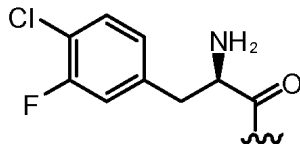
45

[0104] En ciertas realizaciones del grupo A que tiene la fórmula 4, R⁸ es H. En ciertas realizaciones, R⁶ y R⁷ son independientemente H o Me. En realizaciones particulares, A se selecciona entre:

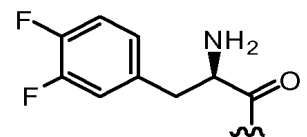
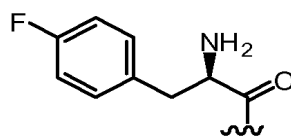
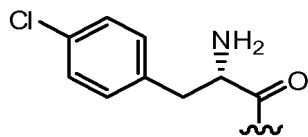
50



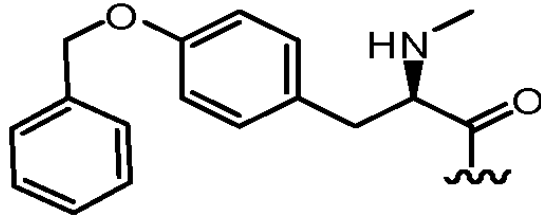
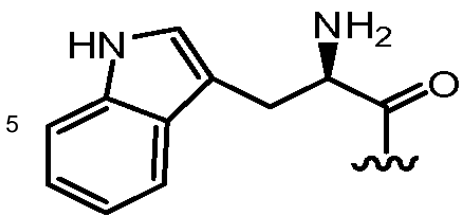
55



60



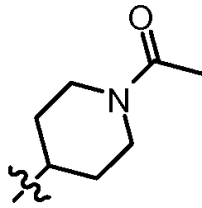
65



10

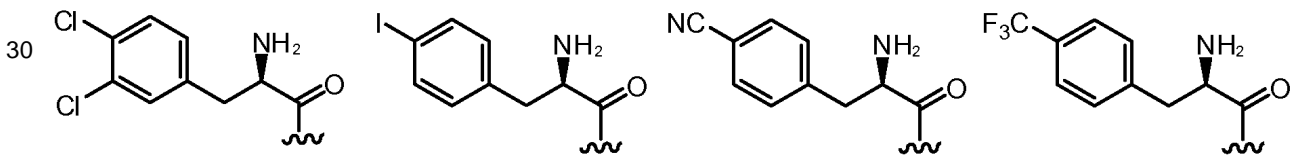
[0105] En ciertas realizaciones, R⁶ o R⁷ puede ser metilo, iPr, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂(morfolinilo), CH₂(tetrahidropiranilo), CH₂CH₂(tetrahidropiranilo), CH₂C(=O)NH(iPr), CH₂C(=O)N(Me)₂ o

15

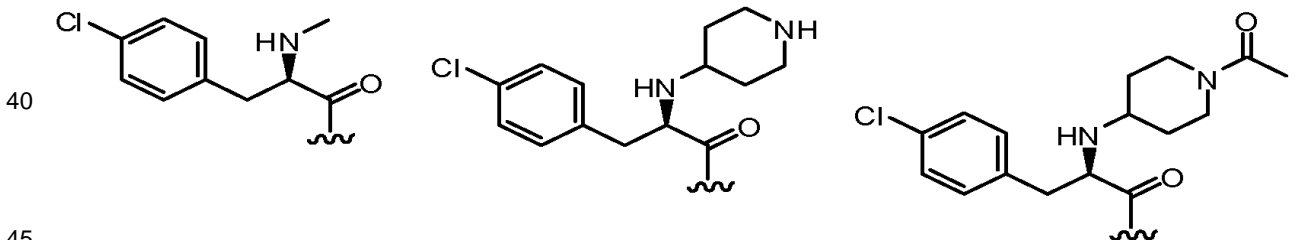


20

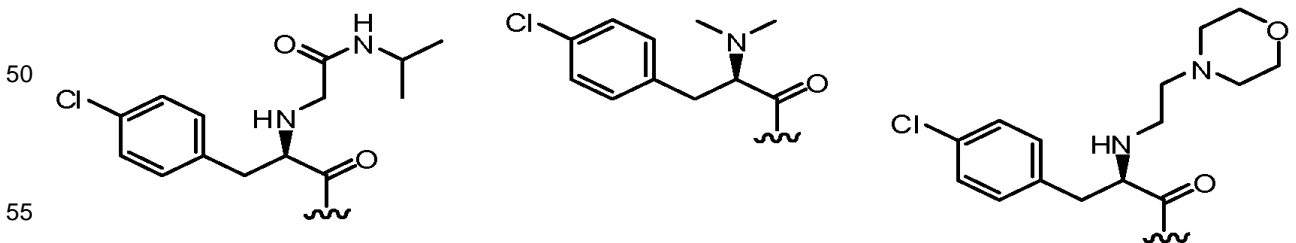
25 [0106] Las realizaciones adicionales de A incluyen:



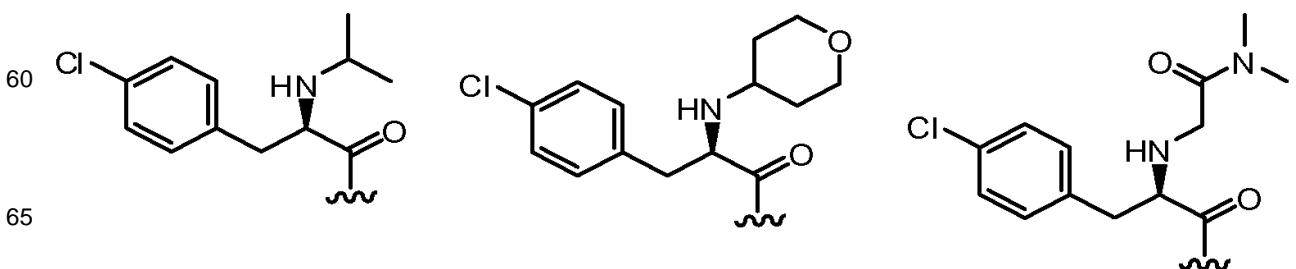
35

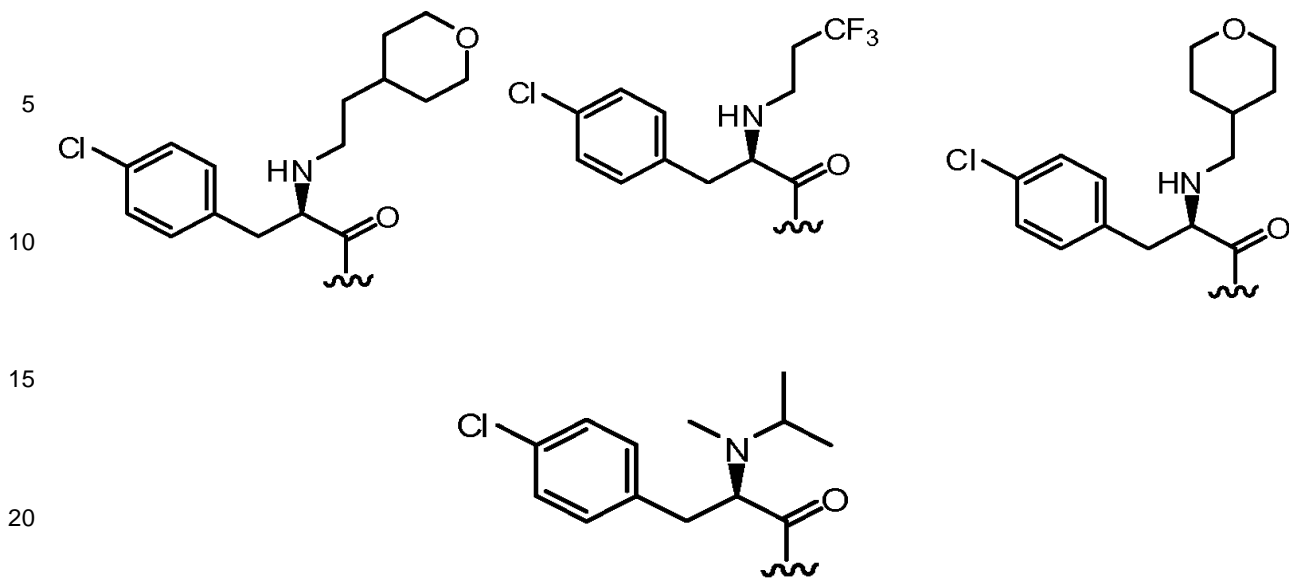


45



55



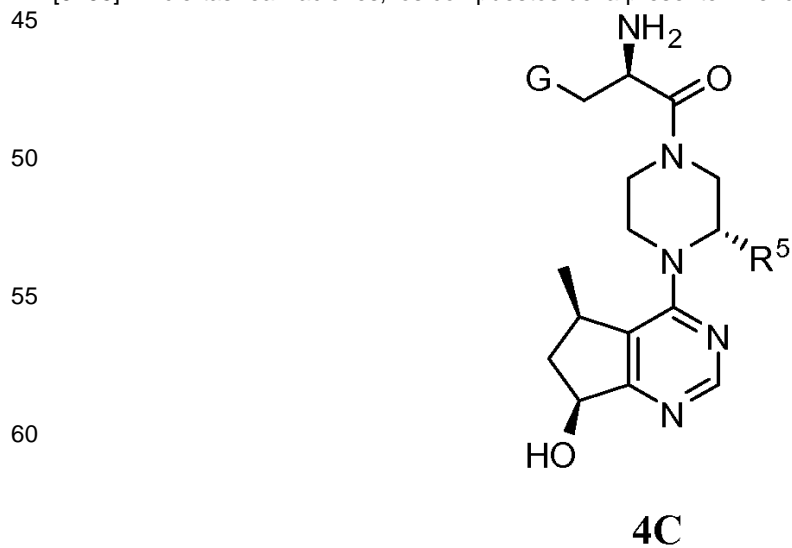


25 **[0107]** En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula **4B**:



en la que G y R⁵ son tal como se definen en el presente documento.

45 **[0108]** En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula **4C**:



65

en la que G y R⁵ son tal como se definen en el presente documento.

[00109] Los compuestos de esta invención puede tener uno o más centros asimétricos; por lo tanto dichos compuestos se pueden producir como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. Salvo
5 que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones, se pretende que incluyan tanto los enantiómeros como los diastereoisómeros individuales, y mezclas, racémico u otra cosa, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todo dichos isómeros, incluyendo mezclas de diastereoisómeros, diastereoisómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son
10 imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “diastereoisómero” se refiere a una pareja de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

[00110] Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas
15 dichas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Las expresiones “tautómero” o forma tautomérica” se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de energía baja. Por ejemplo, los tautómeros de protón (conocidos también como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen las interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

[00111] En las estructuras mostradas en el presente documento, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces están contemplados todos los estereoisómeros e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o línea de trazos representando una configuración particular, entonces ese estereoisómero está especificado y definido.

[00112] Los compuestos de fórmula I incluyen solvatos, sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

[00113] La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible química
30 y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se va a tratar con la misma.

[00114] Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero sin limitar, agua, isopropanol,
35 etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. También se puede usar el término “hidrato” para referirse a un complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

[00115] Un “profármaco” es un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvolisis en el compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un
40 resto de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, 2, 3 ó 4) restos de aminoácidos, está unida covalentemente por un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los restos aminoácido incluyen, pero sin limitar, los 20 aminoácidos naturales designados normalmente por símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido
45 octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metilalanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, sulfona de metionina y terc-butilglicina.

[00116] También están abarcados tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un
50 compuesto de fórmula I se puede derivatizar como una amida o éster de alquilo. Como otro ejemplo, los compuestos de esta invención que comprenden grupos hidroxilo libres se pueden derivatizar como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitar, un éster fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, como se resume en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115. También están incluidos los profármacos de tipo carbamato de grupos hidroxilo y amino, así como los profármacos de tipo carbonato,
55 ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo tales como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitar, grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito antes, también están incluidos. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno
60 del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloxi(C₁-C₆)-metilo, 1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C₁-C₆))etilo, alcoxi(C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-aminoalcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en el que cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de eliminar un grupo hidroxilo de la forma hemiacetalica de un hidrato de carbono).

[00117] Las aminas libres de los compuestos de fórmula I también se pueden derivatizar como amidas,

sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pueden incorporar grupos incluyendo, pero sin limitar, grupos funcionales éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, un profármaco se puede formar por la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en los que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o (α-aminoacil natural)-(α-aminoacilo natural), -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo(C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆)aminoalquilo o -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₆)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

- 10 **[00118]** Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 42, pág. 309-396, editado por K. Widder, y col., (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard pág. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), cada uno de los cuales se incorpora específicamente en el presente documento por referencia.

[00119] Alternativa o adicionalmente, el compuesto de la invención puede tener un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con una serie de bases o ácido orgánicos o inorgánicos para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral o una base inorgánica, tales como las sales que incluyen, pero sin limitar, sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenil-acetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la invención pueden incluir mono, di o trisales en un solo compuesto.

[00120] Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, por tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

[00121] Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, por tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilylbencilamina, dibenciletilyldiamina, y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

[00122] En algunas realizaciones, la sal es una "sal farmacéuticamente aceptable" que, salvo que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la eficacia biológica del correspondiente ácido o base libre del compuesto especificado y no son biológicamente o de otra forma indeseables.

[00123] Los compuestos de fórmula, también incluyen otras sales de dichos compuestos que no son sales necesariamente farmacéuticamente aceptables, y que se pueden usar como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o separar enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

[00124] La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados con isótopos, que son idénticos a los citados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular especificado se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos de ejemplo que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I y ¹²⁵I. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución tisular de un compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ³H) y

los de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto en algunos casos pueden ser preferidos. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos en general se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o en los ejemplos del presente documento a continuación, sustituyendo el reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

10

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00125] Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar por rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, en particular a la luz de la descripción que contiene el presente documento. Los materiales de partida en general están disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o son preparados fácilmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados por procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos).

20

[00126] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar solos o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I se pueden preparar por un procedimiento combinatorio de "división y mezcla" o por síntesis paralelas múltiples, usando procedimientos de química en fase de disolución o en fase sólida, por procedimientos conocidos para el experto en la materia. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula I, o sales de los mismos.

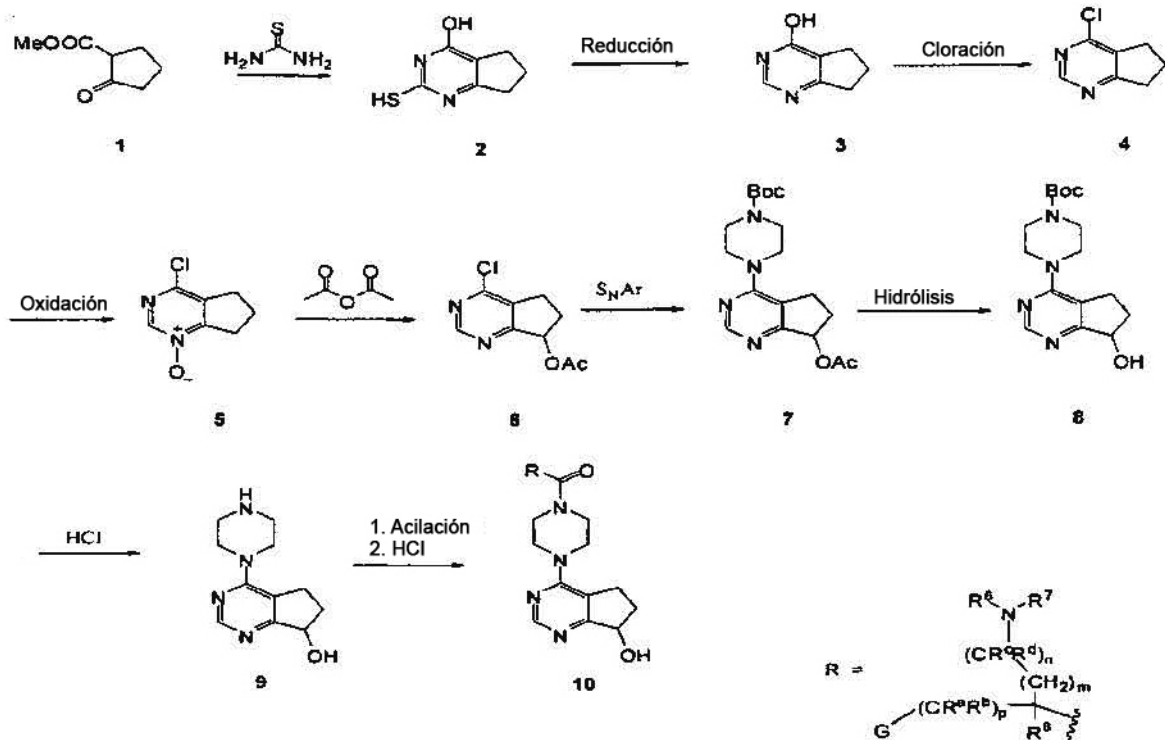
25

[00127] Para propósitos ilustrativos, los esquemas 1-4 y esquemas A-J muestran un procedimiento general para preparar los compuestos de la presente invención, así como compuestos similares y compuestos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan y discuten materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas a continuación, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida o reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación se pueden además modificar a la luz de esta descripción usando una química convencional bien conocida para el experto en la materia.

30

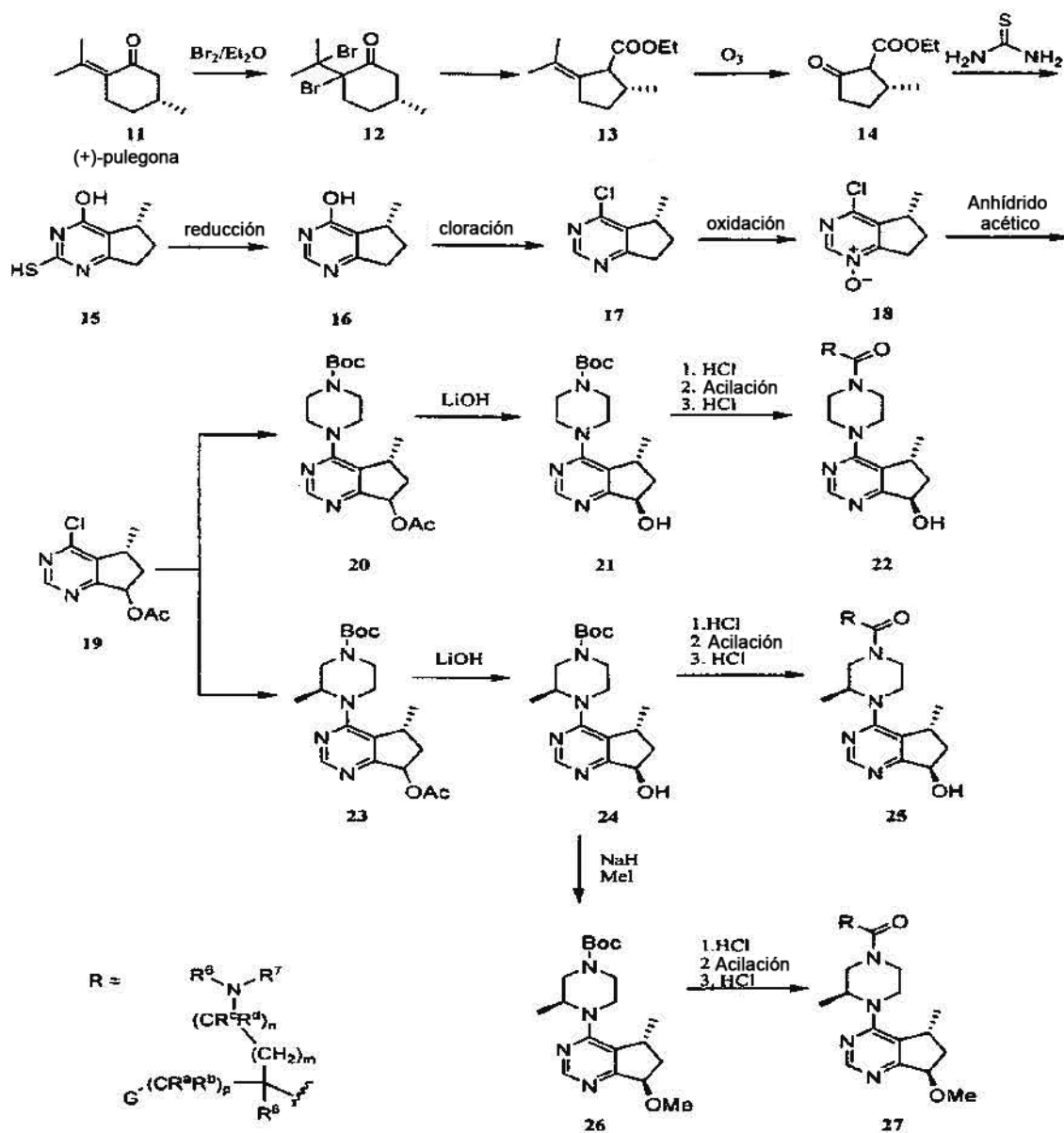
35

[00128] En el siguiente esquema, m, n y p son independientemente 0 ó 1; R_a y R_b son H.



Esquema 1

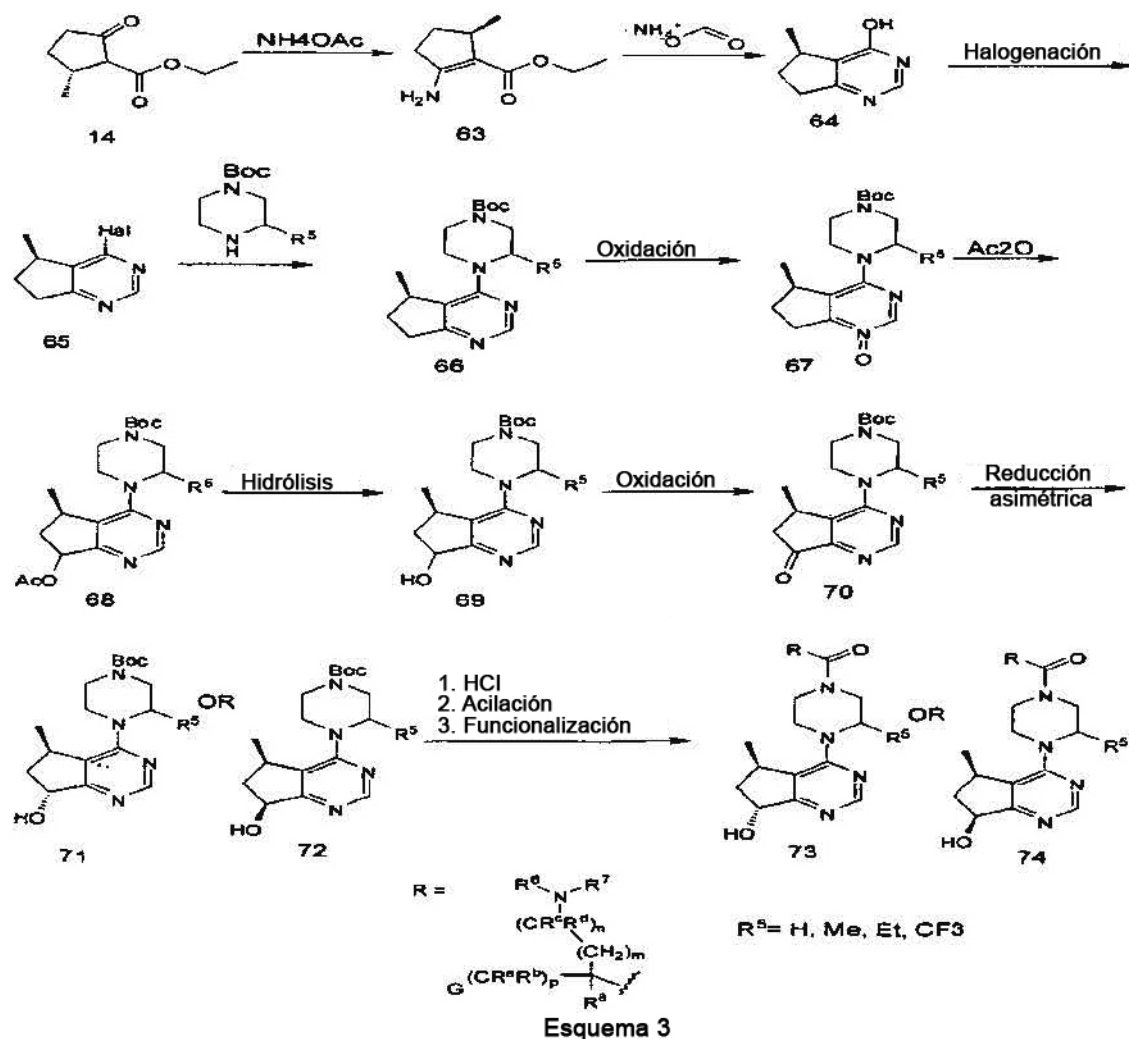
[00129] El esquema 1 muestra un procedimiento de preparación del compuesto 10 de fórmula I en la que R¹ es H, R² es OH y R⁵ es H. La formación de la pirimidina 2 se lleva a cabo por la reacción del cetoéster 1 con tiourea en presencia de una base tal como KOH, en un disolvente adecuado tal como etanol. Después de reducción del grupo mercapto del compuesto 2 en condiciones de reducción estándar (por ejemplo, Ni Raney y NH₄OH) para proporcionar el compuesto 3, la hidroxipirimidina 3 se puede clorar en condiciones estándar (por ejemplo, POCl₃ en DIEA/DCE) para proporcionar el compuesto 4. El compuesto 4 después se oxida en condiciones estándar (por ejemplo, MCPBA en un disolvente adecuado tal como CHCl₃), para dar el óxido de pirimidina 5. El tratamiento del óxido de pirimidina 5 con anhídrido acético da el producto de transposición 6. El compuesto 7 se obtiene haciendo reaccionar el compuesto 6 con una piperidina sustituida de forma adecuada en condiciones de reacción estándar para la S_NAr para proporcionar el compuesto 7. El compuesto 7 se hidroliza para proporcionar el compuesto 8, que después se desprotege para dar el compuesto intermedio 9. La acilación de la piperazinil-ciclopenta[d]pirimidina 9 con un aminoácido adecuado en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como HBTU, seguido de desprotección si es necesario, da el compuesto 10 de fórmula I.



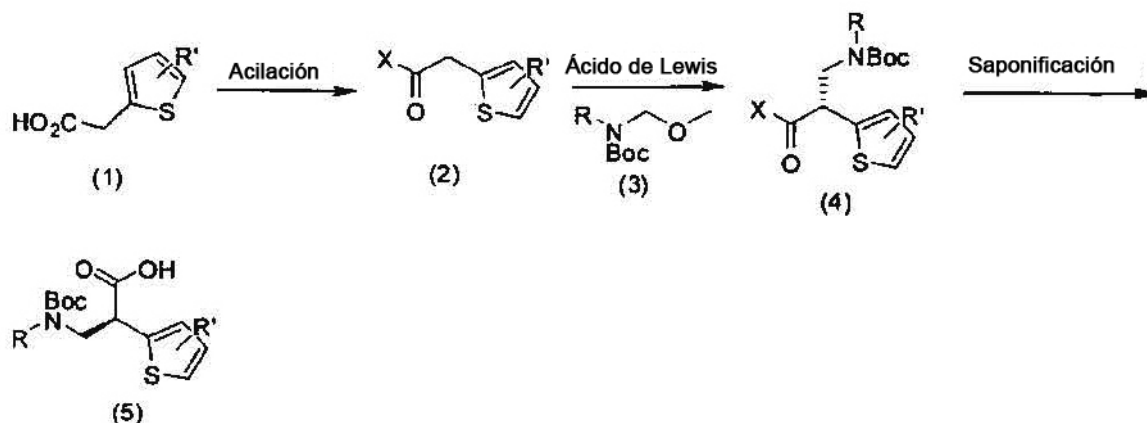
[00130] El esquema 2 muestra un procedimiento de preparación de los compuestos 22, 25 y 27 de fórmula I, en la que R^1 , R^2 y R^5 son metilo. De acuerdo con el esquema 2, la bromación de la (+)-pulegona 11 con bromo da el dibromuro 12. El tratamiento del dibromuro 12 con una base tal como etóxido sódico proporciona el pulegenato 13. La ozonólisis del pulegenato 13 da el cetoéster 14. El tratamiento del cetoéster 14 con tiourea en presencia de una base tal como KOH en etanol, seguido de reducción del grupo mercapto en condiciones estándar (por ejemplo, catalizador de Ni Raney en amoníaco) proporciona la hidroxipirimidina 16. La cloración de la hidroxipirimidina 16 en condiciones estándar (por ejemplo, POCl_3) proporciona la 4-cloropirimidina 17. La oxidación de la 4-cloropirimidina 17 con un agente oxidante tal como MCPBA o peróxido de hidrógeno proporciona el N-óxido 18. La transposición del N-óxido 18 con anhídrido acético da el compuesto intermedio 19. El compuesto 19 se hace reaccionar con la piperazina deseada de acuerdo con el procedimiento descrito en el esquema 1 para proporcionar el compuesto 20, en el que R^5 es H y 23 en el que R^5 es Me. Los compuestos 20 y 23 se someten a separación quiral usando HPLC con fase estacionaria quiral y después se hidrolizan tras tratamiento con una base tal como hidróxido de litio para proporcionar los compuestos 21 y 24, respectivamente. Después de desprotección, los compuestos 21 y 24 se hacen reaccionar con el aminoácido adecuado para proporcionar los compuestos 22 y 25, respectivamente.

[00131] Alternativamente, el grupo 7-hidroxi del compuesto 24 se puede alquilar con un reactivo de alquilación tal como haluro de alquilo en presencia de una base tal como NaH o KOH para proporcionar el compuesto 26 en el que R^2 es Me. Después de desprotección, se hace reaccionar el compuesto 26 con el aminoácido adecuado para

proporcionar el compuesto 27.



- 5 [00132] El esquema 3 muestra un procedimiento alternativo para preparar los compuestos 73 y 74. De acuerdo con el esquema 3, la aminación de 14 usando un síntón de amoníaco da el compuesto 63. La formación de pirimidina usando, por ejemplo, formiato amónico en presencia de formamida a 50°C-250°C y/o alta presión, da la unidad bicíclica 64. La activación de 64 usando, por ejemplo, POCl₃ o SOCl₂ da la pirimidina activada 65. El desplazamiento de este grupo saliente, usando una piperidina protegida/sustituida adecuada de 0°C a 150°C da la piperidina 66. La oxidación usando, por ejemplo, ácido m-cloroperoxibenzoico ("MCPBA" o "m-CPBA") u Oxone® de -20°C a 50°C da el N-óxido 67. El tratamiento con un agente acilante (por ejemplo, anhídrido acético) seguido de calentamiento (de 40°C a 200°C) produce la transposición para dar 68. La hidrólisis usando, por ejemplo, LiOH o NaOH de 0°C a 50°C da el alcohol 69. La oxidación usando, por ejemplo, condiciones de Swern, MnO₄ o complejo de piridina-SO₃ a las temperaturas adecuadas, da la cetona 70. La reducción asimétrica usando, por ejemplo, un catalizador quiral catalítico en presencia de hidrógeno, el catalizador CBS o un agente de reducción tipo borohidruro en presencia de un ligando quiral da lugar a la estereoquímica (R) o la (S) en el alcohol 71 ó 72. Alternativamente, se podría usar un agente de reducción no quiral (por ejemplo, H₂, Pd/C), dejando que el grupo metilo en la unidad de ciclopentano proporcione la selectividad facial y finalmente la diastereoselectividad. Si la reducción da una diastereoselectividad más baja, se podrían separar los diastereoisómeros por (por ejemplo) cromatografía, cristalización o derivación.
- 20 Finalmente, la desprotección del grupo Boc usando, por ejemplo, ácido de 0°C a 50°C, acilación usando un aminoácido funcionalizado de forma adecuada y funcionalización final de la amina de este aminoácido (por ejemplo, eliminación de cualquier grupo protector, alquilación, aminación reductora o acilación para introducir sustituyentes nuevos) da lugar a los compuestos finales 73 y 74.

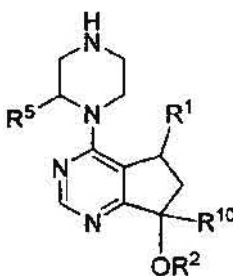


Esquema 4

[00133] La introducci3n de un auxiliar quiral (por ejemplo, oxazolidinona de Evans, etc.) en el compuesto 1 se puede llevar a cabo por procedimientos de acilaci3n est3ndar para dar el conjugado 2. Por ejemplo, el tratamiento del 3cido con un agente activante (por ejemplo COCl_2) o formaci3n de anh3drido mixto (por ejemplo, cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo) en presencia de una base amina de -20°C a 100°C , seguido de tratamiento con el auxiliar quiral adecuado (X) da el compuesto 2. La estereoqu3mica y la elecci3n del auxiliar quiral pueden determinar la estereoqu3mica del centro quiral reci3n creado y la diastereoselectividad. El tratamiento del compuesto 2 con un 3cido de Lewis (por ejemplo TiCl_4) a baja temperatura (por ejemplo, de -20°C a -100°C) y una base amina (por ejemplo, base de Hunig) seguido del uso de un precursor de ion iminio adecuadamente sustituido 3 a baja temperatura, da lugar al compuesto 4. Se puede esperar que la temperatura, el 3cido de Lewis y el auxiliar quiral influyan todos en la diastereoselectividad del aducto de adici3n. Finalmente, la saponificaci3n en condiciones suaves (por ejemplo, $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ de -10°C a 30°C) da lugar al 3cido deseado 5.

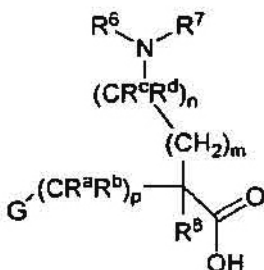
15 **[00134]** Por consiguiente, otro aspecto de esta invenci3n proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de f3rmula I, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la f3rmula:



20

en la que R^1 , R^2 , R^5 y R^{10} son como se definen en el presente documento, con un amino3cido que tiene la f3rmula:

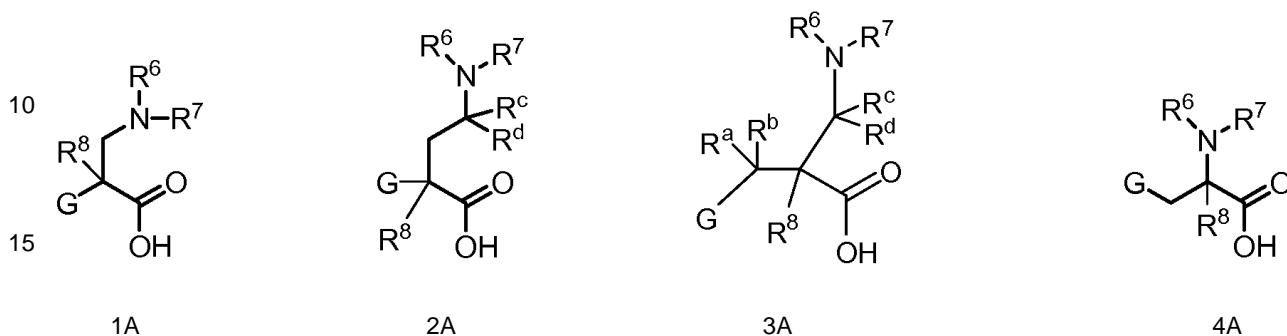


25

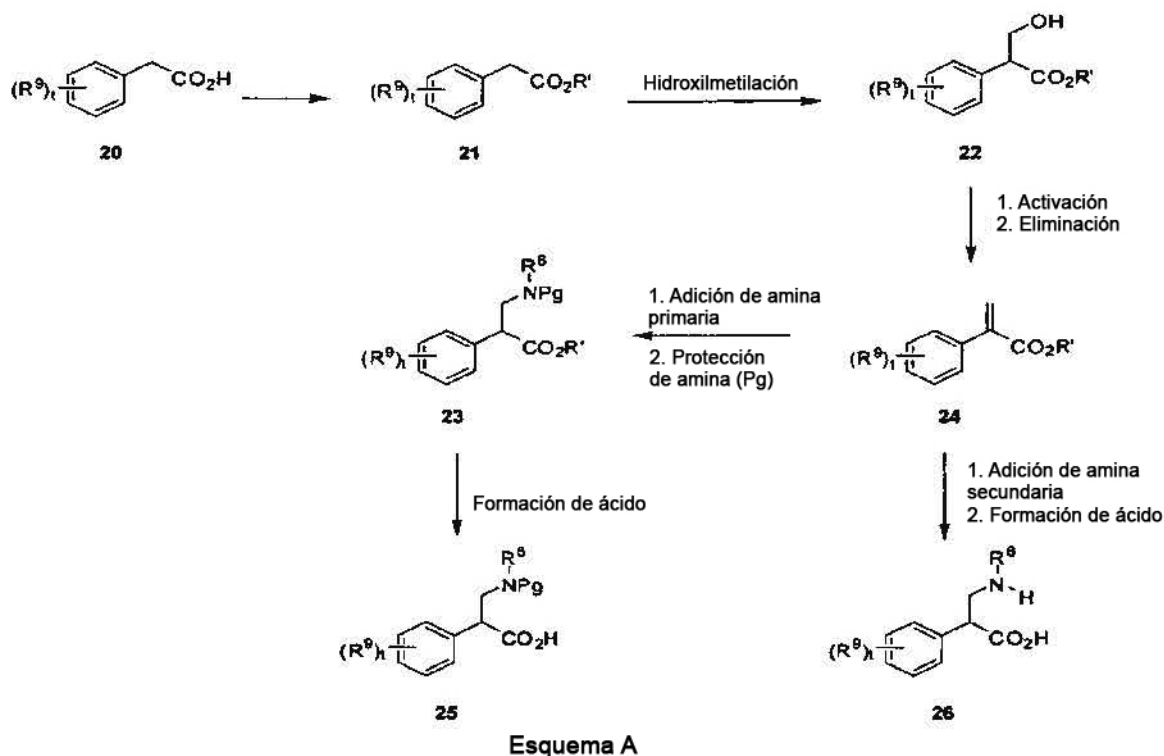
en la que R^6 , R^7 , R^a , R^b , R^c , R^d , G, m, n y p son como se definen en el presente documento.

[00135] Los amino3cidos usados en la s3ntesis de los compuestos de f3rmula I como se ilustra en los esquemas 1-4

y en los ejemplos, están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los aminoácidos utilizados para preparar compuestos de fórmula I incluyen β -fenilglicina, aminoácidos que tienen la fórmula **1A**, aminoácidos con γ -fenilglicina que tienen la fórmula **2A**, aminoácidos con β -fenilalanina que tiene la fórmula **3A** y aminoácidos con γ -fenilalanina que tiene la fórmula **4A**.



[00136] Los procedimientos para preparar los aminoácidos de fórmula 1A-4A se muestran en los esquemas A-J.

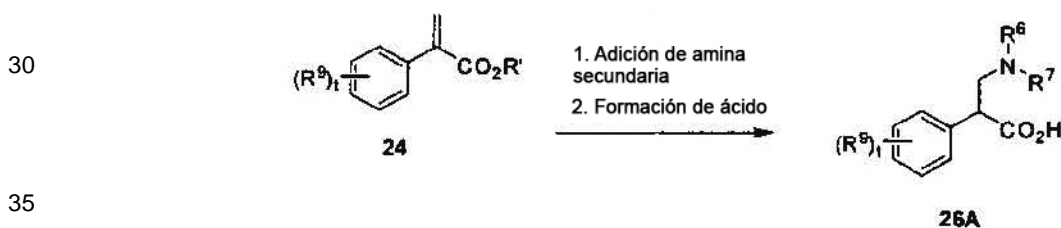


[00137] El esquema A ilustra un procedimiento de preparación de los aminoácidos de β -fenilglicina opcionalmente sustituidos **25** y **26** de fórmula 1A, en la que R^8 es H, y R^6 y R^9 son como se definen en el presente documento, t es de 0 a 4, y R^7 es H o un grupo protector de amina. De acuerdo con el esquema A, el ácido **20** se convierte en un éster **21** en el que R' es alquilo, usando condiciones estándar tales como tratamiento con un alcohol adecuado (por ejemplo, MeOH) en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como H_2SO_4 concentrado o un agente de acoplamiento tal como DCC/DMAP; o alternativamente, por tratamiento con un electrófilo adecuado (por ejemplo, MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base tal como NEt_3 /DMAP a una temperatura adecuada (por ejemplo, de $-20^\circ C$ a $100^\circ C$). La elección adecuada del éster se determina por las condiciones necesarias para volver a formar el ácido al final de la síntesis, habiendo listados muchos ejemplos y condiciones adecuados en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene and Wuts, Wiley-Interscience, 3ª Edición, Capítulo 5. La introducción del grupo metilo para proporcionar el compuesto **22** se puede realizar por tratamiento con un aldehído adecuado (por ejemplo, formaldehído) en presencia de una base tal como NaOEt a una temperatura adecuada (por ejemplo, de $-20^\circ C$ a temperatura ambiente). La activación del grupo alcohol del compuesto **22** para formar un grupo saliente (por ejemplo, mesilato, tosilato, haluro) se puede llevar a cabo por tratamiento con, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo en presencia de exceso de base tal como NEt_3 , DIPEA o DBU, a una temperatura adecuada (por

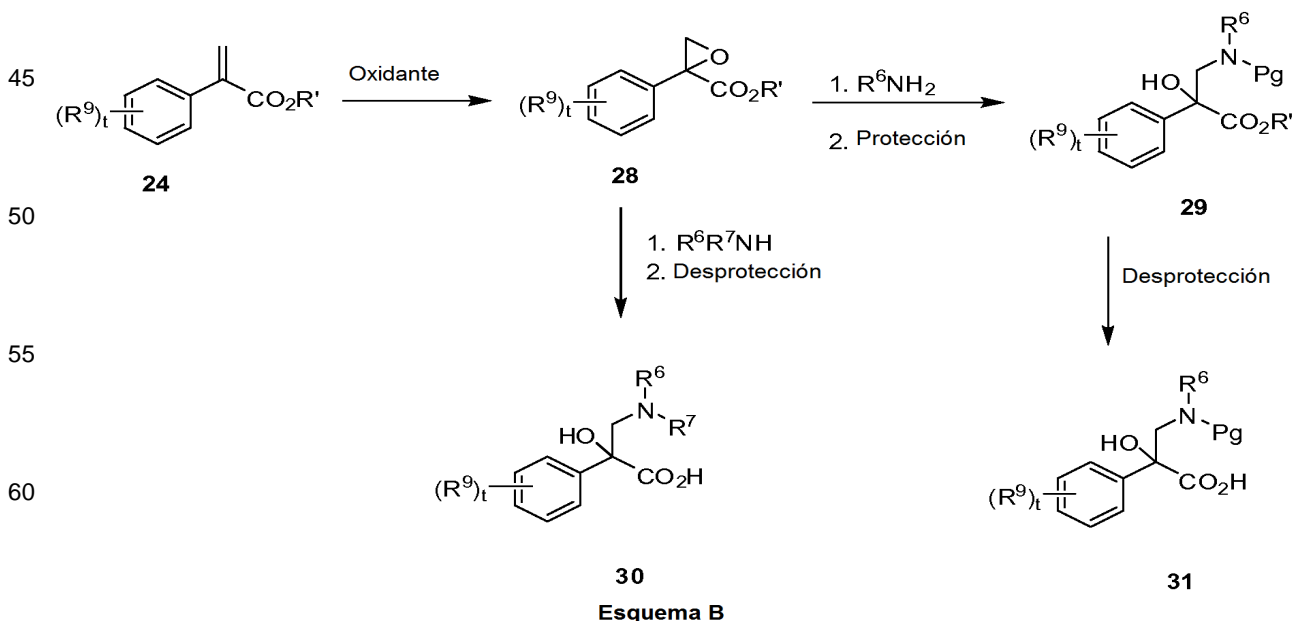
ejemplo, de -20°C a temperatura ambiente). En muchos casos la olefina 24 se puede aislar directamente de este procedimiento, en otros casos calentando (de 30°C a 100°C) o puede ser necesaria base adicional (por ejemplo DBU en el caso del haluro) para completar la eliminación para proporcionar el compuesto 24. La olefina activada 24 se puede tratar con la amina primaria deseada (por ejemplo, etilamina) en un disolvente adecuado, tal como TF, a una temperatura adecuada (por ejemplo, de -20°C a temperatura de reflujo) para generar el aminoéster intermedio. En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede ser necesario el calentamiento (por ejemplo, $30-240^{\circ}\text{C}$ en un tubo cerrado) o procedimientos químicos con microondas. La protección del grupo amina (por ejemplo como grupo Boc) se puede llevar a cabo usando Boc_2O en condiciones estándar para proporcionar el compuesto 23, en el que Pg es un grupo protector. Alternativamente, se pueden usar grupos protectores, y hay numerosos ejemplos adecuados listados en "Protective Groups in Organic Syntesis" de Greene and Wuts, Wiley-Interscience, 3ª Edición, Capítulo 7. La saponificación del éster 23 para formar el aminoácido protegido 25 se puede llevar a cabo usando condiciones adecuadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo).

15 **[00138]** Alternativamente, la olefina activada 24 se puede tratar como una amina secundaria (por ejemplo, dietilamina) en un disolvente adecuado tal como TF, a una temperatura adecuada (por ejemplo, de -20°C a temperatura de reflujo) para generar el aminoéster intermedio (no se muestra). En el caso en el que el compuesto 24 tenga un anillo aromático rico en electrones o amina primaria pobre en electrones/voluminosa, puede ser necesario el calentamiento (por ejemplo, $30-240^{\circ}\text{C}$ en un tubo cerrado) o procedimientos químicos con microondas. La saponificación del éster para formar el aminoácido 26 se puede llevar a cabo usando condiciones adecuadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para ésteres de metilo, hidrogenación para ésteres de bencilo, ácido para ésteres de t-butilo, etc.).

25 **[00139]** En una alternativa al esquema A, Pg se puede sustituir por R^7 en los compuestos 23 y 25.



40 **[00140]** El esquema A1 muestra una alternativa al esquema 1, en el que se hace reaccionar la olefina activada 24 para formar el aminoácido 26A.



[0141] El esquema B muestra un procedimiento de preparación de los aminoácidos de β -fenilglicina opcionalmente sustituidos 30 y 31 de la fórmula 1^a, en la que R⁸ es H y R⁶ y R⁹ son tal como se han definido anteriormente, t es de 0 a 4, y R⁷ es tal como se ha definido en el presente documento o un grupo protector de amina. La oxidación del éster insaturado 24 (preparado según el esquema A), en el que t es 0-4 y R⁷ es alquilo, utilizando un agente de oxidación estándar, tal como MCPBA a una temperatura apropiada (de temperatura ambiente a reflujo), proporciona el intermedio epóxido 28. El intermedio 28 se puede tratar con una amina apropiada, habitualmente a temperatura elevada (por ejemplo, 50-300°C) y alta presión (por ejemplo, en un tubo sellado o una bomba) para proporcionar el amino alcohol 29 ó 30. Si se utiliza una amina secundaria (tal como en la preparación del compuesto 30), entonces se puede utilizar la desprotección del éster utilizando las condiciones indicadas en "Protective GRoups in Organic Syntesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, 3^a edición, capítulo 5 (por ejemplo, LiOH para un éster metílico, hidrogenación para un éster bencílico, etc.). Cuando se utiliza una amina primaria (tal como en la preparación del compuesto 29), la protección de la amina (por ejemplo, como un grupo Boc utilizando un anhídrido de Boc), seguido de la desprotección del éster (utilizando las condiciones anteriores) proporcionan el aminoácido hidroxilado 31.

15

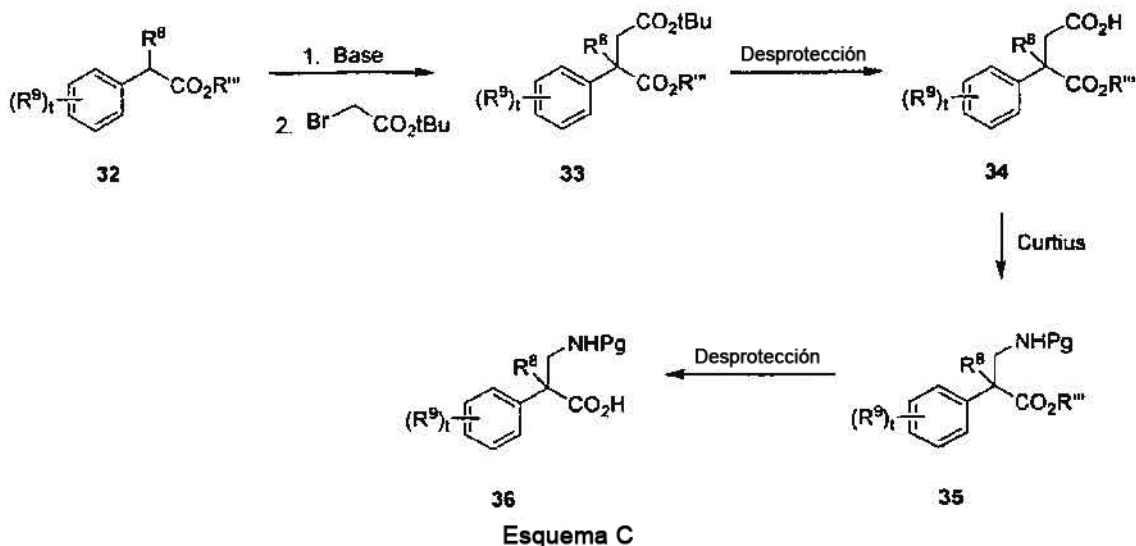
20

25

30

35

40



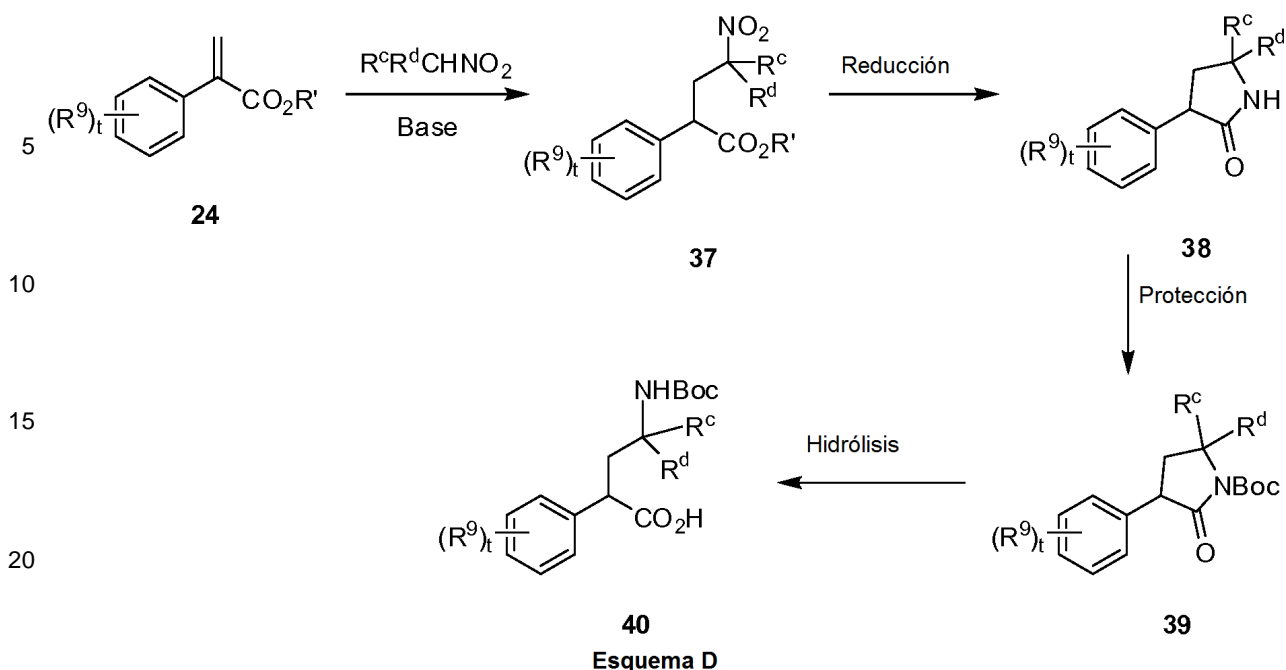
[00142] El esquema C muestra un procedimiento de preparación de los aminoácidos de β -fenilglicina opcionalmente sustituidos 36 de fórmula 1A, en la que R⁸ es metilo, R⁷ es un grupo protector de amina, t es de 0 a 4, y R⁹ es como se define en el presente documento. El éster 32, en el que R¹⁰ es alquilo, se puede tratar con una base (por ejemplo, NaOtBu) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de 0°C a temperatura de reflujo) para formar el anión, seguido de la adición de un electrófilo (por ejemplo, 2-bromoacetato de terc-butilo) a una temperatura adecuada (por ejemplo, de -78°C a temperatura ambiente), para dar el éster homólogo 33. La saponificación del éster de t-butilo del compuesto 33 usando un ácido adecuado tal como TFA o HCl a una temperatura adecuada (por ejemplo, de 0°C a temperatura de reflujo) proporciona el compuesto 34. Una transposición de Curtius del compuesto 34 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave tal como NEt₃ a una temperatura adecuada (por ejemplo, de 0°C a temperatura de reflujo), seguido de tratamiento del compuesto intermedio reactivo con un alcohol (por ejemplo, t-BuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, SnCl₂) a temperatura más alta (por ejemplo, 40-200°C) proporciona el compuesto 35, en el que Pg es un grupo protector de amina. La elección del alcohol usado para preparar el compuesto 35 determina el grupo protector de la amina (por ejemplo, t-BuOH proporciona la Boc-amina). La desprotección del grupo éster del compuesto 35 usando condiciones estándar (por ejemplo, con LiOH cuando el grupo protector es un éster de metilo, hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) da el compuesto ácido 36.

[00143] En una alternativa al esquema C, R⁸ puede ser metilo, H o F.

60

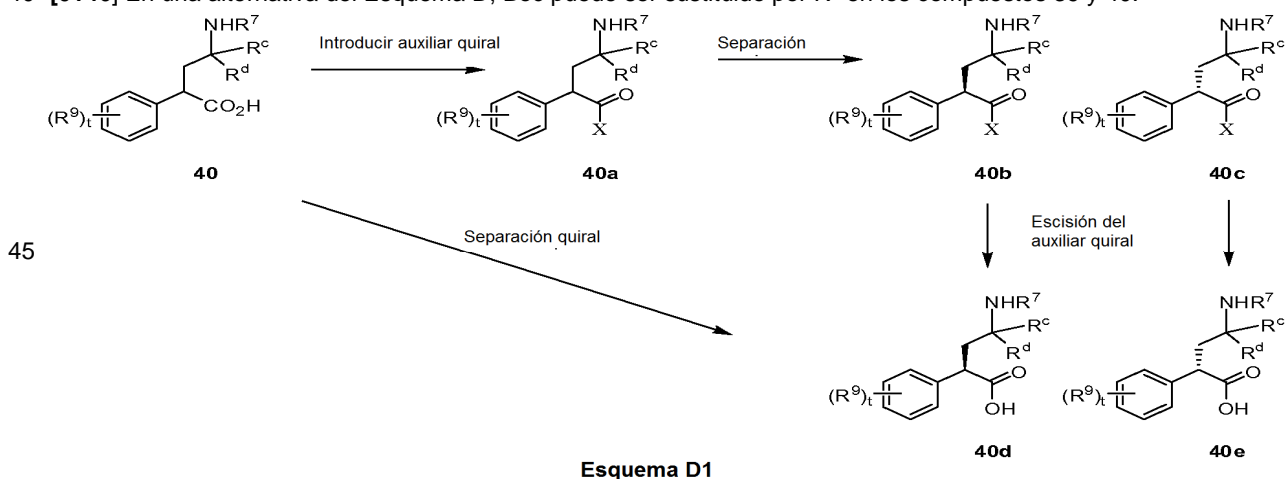
[00144] En otra alternativa al esquema C, Pg se puede sustituir por R⁷ en los compuestos 35 y 36.

65



[00145] El esquema D muestra un procedimiento de preparación de aminoácidos de γ -fenilglicina opcionalmente sustituidos 40 de Fórmula 2^a, en la que R^c , R^d y R^9 son como se definen en el presente documento, t es de 0 a 4, R^6 es H, y R^7 es un grupo protector de amina, tal como Boc. El éster insaturado de partida 24, preparado de acuerdo con el Esquema A, se puede tratar con un derivado de nitrometano sustituido (por ejemplo, nitroetano) en presencia de una base, tal como DBU, a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0°C hasta temperatura ambiente) para dar el aducto homologado 37. El grupo nitro del compuesto 37 se puede reducir usando condiciones estándar (por ejemplo, hidrogenación, Zn/ácido, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, de temperatura ambiente a reflujo), y el intermedio resultante se puede ciclar para dar el intermedio lactama 38. La protección de la amina, por ejemplo con un grupo Boc, para proporcionar el compuesto 39, se puede realizar usando Boc_2O bajo condiciones estándar. Se pueden utilizar grupos protectores alternativos, y muchos ejemplos apropiados se enumeran en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7. El tratamiento del compuesto 39 con una base acuosa, tal como LiOH o KOH, a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0 a 100°C) realiza la apertura de anillo de la lactama para dar el compuesto aminoácido 40 protegido apropiadamente sustituido.

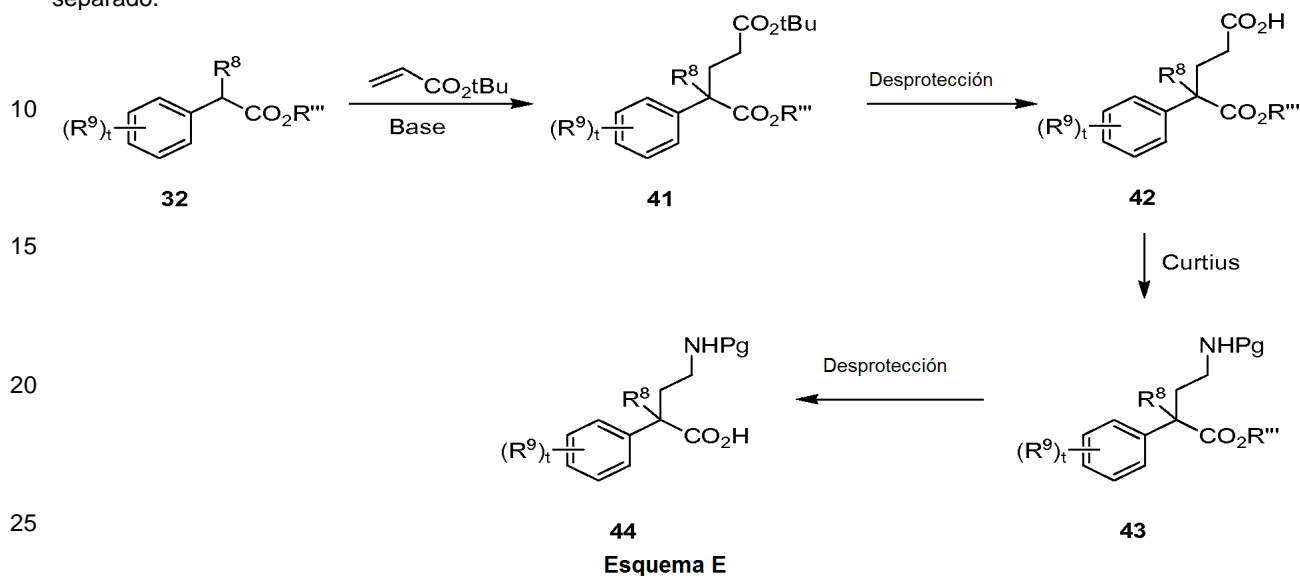
40 [0146] En una alternativa del Esquema D, Boc puede ser sustituido por R^7 en los compuestos 39 y 40.



50 [0147] El esquema D1 muestra procedimientos representativos de formación de los enantiómeros individuales de los gamma aminoácidos 40d y 40e, en los que R^c , R^d , y R^9 son como se definen en el presente documento, t es de 0 a 4, R^6 es H, y R^7 es un grupo protector de amina, tal como Boc. En un procedimiento posible, el aminoácido racémico está sujeto a separación cromatográfica quiral usando una fase estacionaria quiral. Alternativamente, se puede preparar una mezcla diastereomérica que podría separarse mediante técnicas cromatográficas convencionales. Por ejemplo, la activación del compuesto 40 (por ejemplo, COCl_2 , base) y la introducción de un auxiliar quiral (por ejemplo, una oxazolidinona de Evans) en presencia de una amina básica (por ejemplo, base de Hunig) a -20°C hasta

55

50°C da la mezcla diastereomérica de compuestos 40b y 40c. Esta mezcla se puede separar utilizando condiciones estándar (por ejemplo, cromatografía de columna, HPLC, SFC, etc.) para dar los diastereómeros individuales. Estos se pueden convertir en los ácidos deseados por escisión del auxiliar quiral (en el caso de un auxiliar de Evans, mediante el uso de (por ejemplo) LiOH/ HOOH a -15°C hasta temperatura ambiente) para dar los compuestos 40d y 40e. Puede ser necesario mantener la temperatura baja para evitar la racemización del centro quiral recién separado.



30 **[0148]** El esquema E muestra un procedimiento de fabricación de aminoácidos de γ -fenilglicina 44 opcionalmente sustituidos de Fórmula 2A, en la que R^8 es metilo, R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es de 0 a 4, y R^9 es tal como se define en el presente documento. El éster 32, en el que R''' es alquilo y t es 0-4, se pueden tratar con una base adecuada, tal como KOTBu, a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0°C a reflujo) para formar el anión, seguido por la adición de una unidad de acrilato (por ejemplo, acrilato de t-butilo) a una temperatura que varía de -78°C a temperatura ambiente para dar el éster homologado 41. La saponificación del éster t-butílico del compuesto 41 mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como TFA o HCl, a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0°C a reflujo) proporciona el compuesto 42. Un reordenamiento de Curtius del compuesto 42 usando, por ejemplo, DPPA en presencia de una base suave, tal como NEt_3 , a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0°C a reflujo), seguido por tratamiento del producto intermedio reactivo con un alcohol apropiado (por ejemplo, tBuOH), opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $SnCl_2$) a temperaturas elevadas (por ejemplo, 40-200°C) proporciona el compuesto 43. La elección del alcohol determina el grupo protector de amina del compuesto 43 (por ejemplo, tBuOH proporciona la Boc-amina). La desprotección del éster del compuesto 43 en condiciones estándar (por ejemplo, LiOH para un éster de metilo, hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) da el ácido 44.

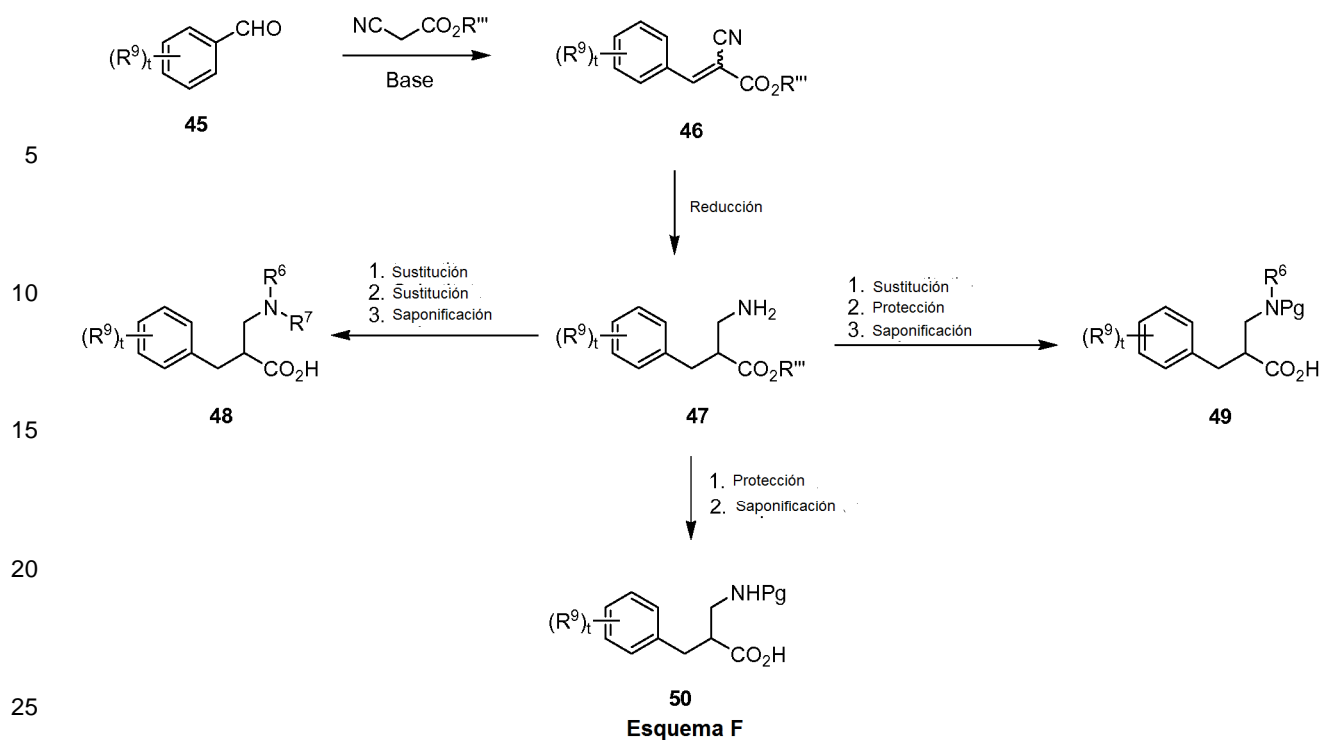
45 **[0149]** En una alternativa al esquema E, Pg puede estar sustituido por R^7 en los compuestos 43 y 44.

50

55

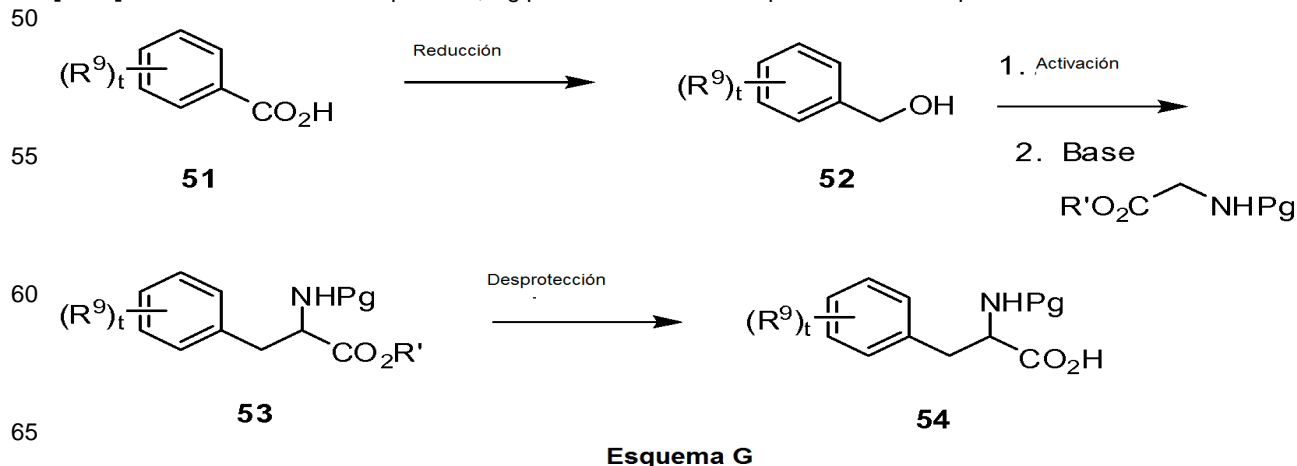
60

65



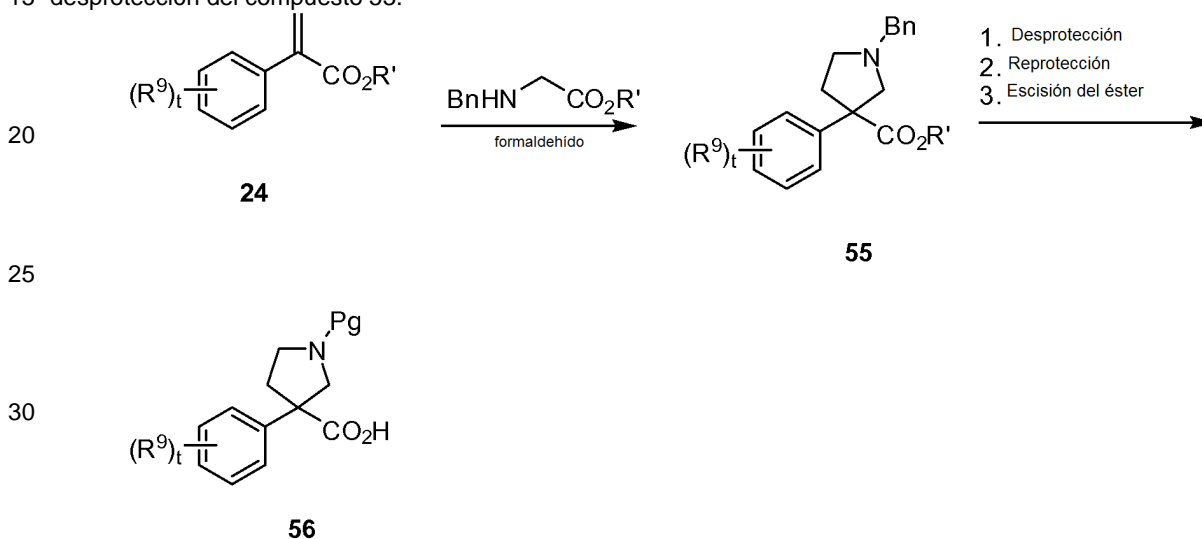
[0150] El esquema F muestra un procedimiento de preparación de aminoácidos de β-fenilalanina 48, 49 y 50 opcionalmente sustituidos de fórmula 3^a, en la que R⁶ es H, R⁷ es un grupo protector de amina, t es de 0 a 4, y R⁹ es tal como se define en el presente documento. Se puede tratar un aldehído apropiadamente sustituido 45 con un cianoacetato de fórmula CN-CH₂CO₂R^{'''}, en la que R^{'''} es alquilo (por ejemplo, 2-cianoacetato de etilo) en presencia de una base adecuada, tal como piperidina a una temperatura apropiada (por ejemplo, de temperatura ambiente a reflujo) para dar el éster insaturado 46. La reducción de la olefina y los grupos nitrilo del compuesto 46 para proporcionar el compuesto 47 puede llevarse a cabo de varias maneras. Por ejemplo, la olefina se puede reducir con cualquier agente conocido para efectuar reducciones 1,4, tal como NaBH₄. El nitrilo se puede reducir utilizando agentes, tales como LiAlH₄ o NaBH₄ en presencia de un ácido de Lewis, tal como BF₃·OEt₂ o TFA. Puede usarse un número de agentes reductores alternativos, tales como los indicados en 'Reductions in Organic Chemistry' por Hudlicky, ACS monografía, 2^a edición, Capítulo 18. Si se desea, la amina primaria 47 se puede monoalquilar o bisalquilar en este etapa utilizando condiciones estándar (por ejemplo, la aminación reductora usando un aldehído apropiado, ácido de Lewis y el agente reductor) para proporcionar los intermedios (no mostrado) en la ruta a los compuestos 48 y 49. Para preparar aminas primarias y secundarias, la protección se puede realizar usando cualquier número de los grupos protectores (por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7), por ejemplo usando como grupo Boc anhídrido de Boc a 0°C hasta temperatura ambiente. La escisión del grupo éster para formar el aminoácido 48, 49 o 50 se puede realizar usando bases acuosas, tales como LiOH o KOH, o cualquiera de los reactivos alternativos que figuran en el texto de 'Protecting Groups' mencionados anteriormente (por ejemplo, la hidrogenación para un éster de bencilo).

[0151] En una alternativa al Esquema F, Pg puede estar sustituido por R⁷ en los compuestos 49 o 50.



[0152] El esquema G muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de α -fenilalanina 54 opcionalmente sustituidos de Fórmula 4A, en la que R^6 es H, R^7 es un grupo protector de amina, t es de 0 a 4, y R^9 es tal como se define en el presente documento. Se puede reducir un ácido apropiadamente sustituido 51 al alcohol bencílico 52 usando por ejemplo LiAlH₄ a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo. El grupo alcohol del compuesto 52 se puede activar como grupo saliente (por ejemplo haluro, mesilato, etc.) utilizando, por ejemplo, PBr₃, MsCl/NEt₃, etc. El desplazamiento de este grupo saliente usando un derivado de glicina protegido, tal como 2-(difenilmetileno)acetato de etilo en presencia de base fuerte, tal como LDA, nBuLi, proporciona el intermedio de amino éster 53, en el que R^1 es alquilo y Pg es un grupo protector. Los grupos protectores adecuados se indican en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience). El grupo protector de amina se puede cambiar en esta etapa, por ejemplo, para introducir un grupo Boc. La posterior desprotección del éster 53 (por ejemplo, usando HCl 3N, LiOH, hidrogenación para un éster de bencilo, etc.) a una temperatura apropiada (por ejemplo, de 0°C a reflujo) proporciona el aminoácido N-prottegido 54 deseado.

[0153] En una alternativa al esquema G, Pg puede estar sustituido por R^7 en el compuesto 54 después de la desprotección del compuesto 53.



Esquema H

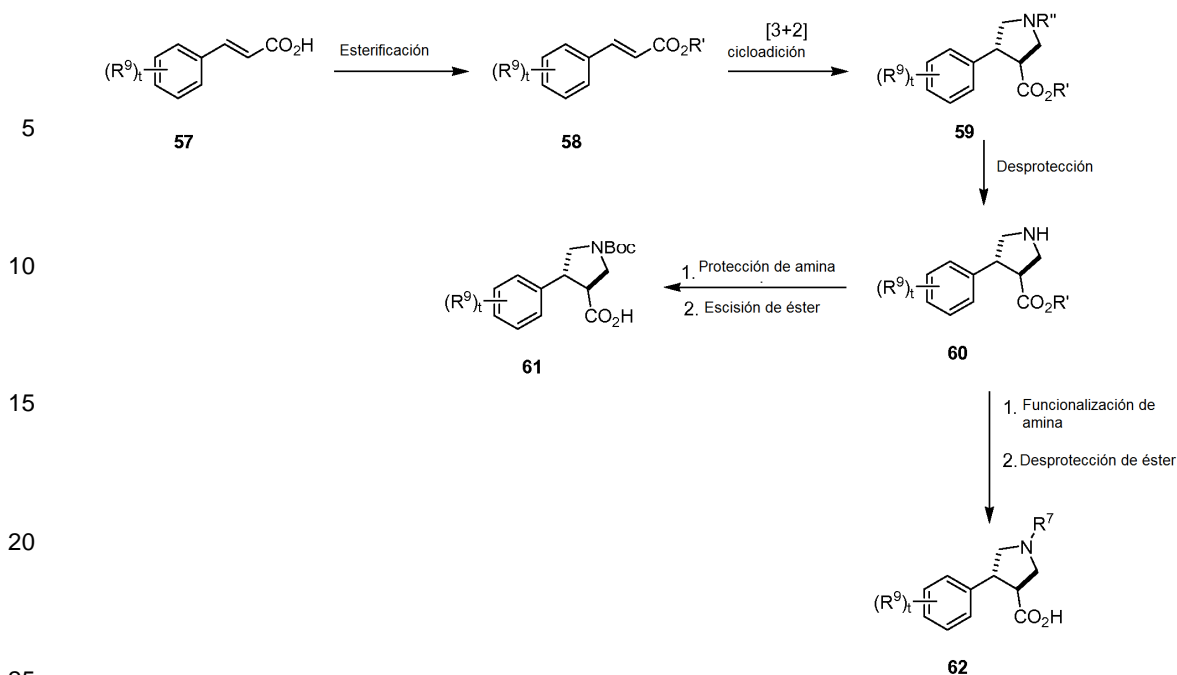
[0154] El esquema H muestra un procedimiento para preparar aminoácidos de γ -fenilglicina 56 opcionalmente sustituidos de fórmula 2A, en la que R^6 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico espirocíclico unidos, R^7 es un grupo protector de amina, t es 0 a 4, y R^9 es tal como se define en el presente documento. De acuerdo con el esquema H, el éster insaturado 24 se puede tratar con un derivado de glicina protegido adecuadamente (por ejemplo, bencilglicina) y formaldehído en condiciones secas (por ejemplo, con la adición de tamices moleculares) a una temperatura apropiada (por ejemplo, de temperatura ambiente a reflujo) para generar el compuesto 55. La escisión del grupo bencilo usando condiciones estándar (por ejemplo, a través de la hidrogenación, 1-cloroetilformiato, etc.), seguido de la adición de un grupo protector de amina, tal como un grupo Boc, y la escisión del éster en condiciones estándar (por ejemplo, LiOH para un éster metílico, ácido para un éster t-butílico, etc., de 0°C a reflujo) proporciona el aminoácido N-prottegido 56.

[0155] En una alternativa al esquema H, Pg puede estar sustituido por R^7 en el compuesto 56.

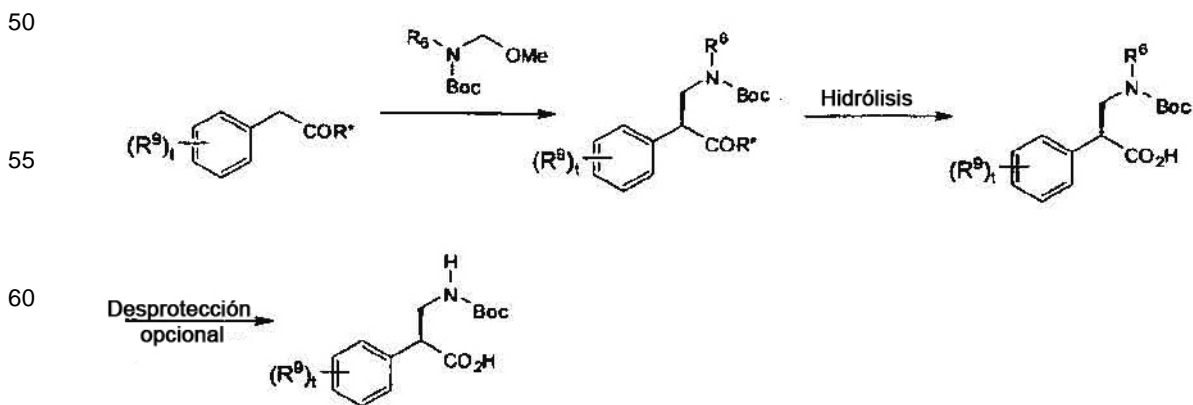
55

60

65



[0156] El Esquema I muestra un procedimiento de preparación de aminoácidos de β-fenilalanina 61 y 62 opcionalmente sustituidos fórmula 3A, en la que R⁶ y R^b juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico, y R⁷ y R⁹ son como se definen en el presente documento y t es de 0 a 4. El ácido 57 se convierte en un éster 58 usando condiciones estándar, tales como el tratamiento con un alcohol apropiado (por ejemplo, MeOH) en presencia de ácido catalítico (por ejemplo, H₂SO₄ concentrado o TMSCl) o un agente de acoplamiento (por ejemplo DCC/DMAP); o, alternativamente, mediante el tratamiento con un electrófilo apropiado (por ejemplo, MeI, EtBr, BnBr) en presencia de una base adecuada, tal como NEt₃/DMAP a temperaturas apropiadas (por ejemplo, de -20°C a 100°C). La elección apropiada del éster se determina por las condiciones requeridas para reformar el ácido al final de la síntesis, tales como las descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 5. La ciclación del compuesto 58 para proporcionar el compuesto 59 se puede conseguir usando, por ejemplo, N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina en presencia de TFA. Este grupo particular de reactivos genera la bencilamina, que se puede escindir para proporcionar el compuesto 60 en condiciones estándar, tales como hidrogenación de -20°C a 50°C o cualquier otra condición estándar, tales como las indicadas en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene y Wuts, Wiley-Interscience, tercera edición, Capítulo 7. La protección de la amina libre del compuesto 60 con un grupo protector alternativo (por ejemplo, Boc) utilizando reactivos indicados en el texto mencionado anteriormente, tales como anhídrido de Boc, seguido de la escisión del éster usando condiciones estándar apropiadas para el éster (por ejemplo, LiOH acuoso para ésteres metílicos, hidrogenación para ésteres bencílicos, ácido para ésteres t-butílicos) proporciona el compuesto ácido 61. Alternativamente, la amina libre se puede funcionalizar adicionalmente (por ejemplo, usando condiciones de alquilación, aminación reductora, o acilación), seguido de escisión del éster para generar el compuesto de aminoácido terciario 62.



[00157] Se puede preparar cualquiera de los enantiómeros de los b-aminoácidos usando un procedimiento tal como el mostrado en el esquema J. Un 2-fenilacetato acoplado con un auxiliar quiral adecuado (R^*) (por ejemplo, un auxiliar de Evans o una sultama) con la estereoquímica adecuada para generar la química deseada en la posición b del aminoácido, se puede tratar con una imina o síntón de ión iminio (por ejemplo, preparado in situ por la presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$) y una alcoximetanamina adecuadamente sustituida o N-(alcoximetil)amida/carbamato de $-100^\circ C$ a $50^\circ C$). La adición asimétrica puede necesitar la presencia de ácidos de Lewis (por ejemplo, $TiCl_4$), bases aminas (por ejemplo, base de Hunig) y temperaturas inferiores (por ejemplo, de $-100^\circ C$ a $0^\circ C$) para generar los mejores niveles de inducción estereoquímica. Si el e.d. es menor del requerido, los diastereoisómeros separados se pueden separar en esta etapa por (por ejemplo) cromatografía o cristalización. La escisión del auxiliar quiral, usando métodos conocidos para escindir el auxiliar elegido (por ejemplo $LiOH/H_2O_2$ de $-50^\circ C$ a $50^\circ C$ para el auxiliar de Evans), conduce entonces al b-aminoácido N-prottegido deseado, con la estereoquímica deseada en la posición b. Además, si R^6 también es un grupo protector (por ejemplo, 2,4-dimetoxibencilo), se pueden eliminar en presencia del grupo Boc (por ejemplo, hidrogenación o DDQ, etc.) para dar el Boc-aminoácido, el cual tras eliminación del grupo Boc proporcionaría la amina primaria, que se puede funcionalizar más por alquilación, acilación o aminación reductora (sea antes o después del acoplamiento con la unidad de pirimidina-piperazina).

[00158] Cuando se preparan los compuestos de fórmula I, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales remotos (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de compuestos intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo un funcional remoto y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NN-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección la determinará fácilmente el experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Syntesis", John Wiley & Sons, New York, 1991.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

[00159] En cualquiera de los procedimientos sintéticos para preparar los compuestos de fórmula I, puede ser ventajoso separar los productos de reacción uno de otro y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado de homogeneidad deseado por técnicas comunes en la materia. Normalmente, dichas separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar una serie de procedimientos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; procedimientos y aparatos de cromatografía de líquidos de alta, media y baja presión; procedimientos analíticos de pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía en capa gruesa o fina preparativa, así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina de escala pequeña.

[00160] Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse o convertir de otra forma en separable un producto deseado, el material de partida sin reaccionar, un subproducto de reacción, o similares. Dichos reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, and bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, agentes de quelación selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

[00161] La selección de los procedimientos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en extracción de múltiples fases, y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas más probables para conseguir la separación deseada.

[00162] Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para el experto en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereoisómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereoisómeros y conversión (por ejemplo, por hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna de HPLC quiral.

[00163] Un solo estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, que carece sustancialmente de su estereoisómero, se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un procedimiento tal como la formación de diastereoisómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., *J. Chromatogr.*, (1975)

113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoisómeras iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada o por otros procedimientos, (2) formación de compuestos diastereoisómeros con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase, "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[00164] En el procedimiento (1), se pueden formar sales diastereoisómeras por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan un grupo funcional ácido, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoisómeras por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar la formación de las sales diastereoisómeras.

[00165] Alternativamente, por el procedimiento (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja de diastereoisómeros (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoisómeros se pueden formar haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereoisómeros e hidrólisis para dar el enantiómero puro o enriquecido. Un procedimiento para determinar la pureza óptica implica formar ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo, cloroformiato de (-)-metilo en presencia de una base, o éster de Mosher, fenilacetato de α -metoxi- α -(trifluorometilo) (Jacob III. *J. Org. Chem.*, (1982) 47:4165), de la mezcla racémica y analizar en el espectro de RMN de ^1H la presencia de los dos diastereoisómeros o enantiómeros atropoisómeros. Los diastereoisómeros estables de compuestos atropoisómeros se pueden separar y aislar por cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los procedimientos de separación de naftil-isoquinolinas atropoisómeras (documento WO 96/15111). Por el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, *J. of Chromatogr.*, (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por procedimientos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

[00166] Los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por la modulación o regulación de las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/reonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble. Las afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de esta invención incluyen, pero sin limitar, enfermedades y trastornos inflamatorios, cardiovasculares hiperproliferativos, neurodegenerativos, ginecológicos y dermatológicos.

[00167] En una realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cánceres de las siguientes categorías: (1) Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; (2) Pulmonar: carcinoma broncogénico (de células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolo), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma, pulmonar de células no pequeñas, pulmonar de células pequeñas; (3) Gastrointestinal: de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); (4) Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma celular transitorio, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma celular intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); (5) Hepático: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; (6) Óseo: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, condroma tumor de células gigantes maligno, osteoccondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; (7) Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); (8) Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervicouterino, displasia cervicouterina pretumoral), ovarios (carcinoma

- ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de la granulosa y teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomyosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma); (9) Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin [linfoma maligno]; (10) Piel: melanoma avanzado, melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; (11) Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; (12) Mama: metástasis de mama; adenocarcinoma de mama; (13) Colon; (14) Cavidad oral; (15) Leucemia de células pilosas; (16) Cabeza y cuello; (17) y otros incluyendo enfermedades metastásicas refractarias; sarcoma de Kaposi; síndrome de Bannayan-Zonana; y enfermedad de Cowden o enfermedad de Lhermitte-Duclos, entre otros tipos de trastornos hiperproliferativos.
- 15 **[00168]** Los compuestos y procedimientos de esta invención también se pueden usar para tratar enfermedades y afecciones tales como la artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Chron, angiofibroma, enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular, etc.), esclerosis múltiple, obesidad, enfermedad de Alzheimer, reestenosis, enfermedades autoinmunitarias, alergia, asma, endometriosis, aterosclerosis, estenosis en injerto venoso, estenosis en injerto
- 20 protésico perianastomático, hiperplasia prostática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, inhibición de daño neurológico debido a reparación tisular, formación de tejido de cicatriz (y puede ayudar en la curación de heridas), esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, infecciones, en particular infecciones bacterianas, víricas, retrovíricas o parasitarias (aumentando la apoptosis), enfermedad pulmonar, neoplasma, enfermedad de Parkinson, rechazo de trasplante (como un inmunosupresor), choque séptico, etc.
- 25 **[00169]** Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero, mediadas por proteína quinasas AKT, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.
- 30 **[00170]** La expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particulares mediados por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la
- 35 enfermedad, afección o trastorno particulares, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particulares descritos en el presente documento. En el caso del cáncer, una cantidad eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en
- 40 cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o matar las células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo de evolución de la enfermedad (TTP, por sus siglas en inglés *time to disease progression*) y/o determinando la tasa de respuesta (RR, por sus siglas en inglés *response rate*).
- 45 **[00171]** La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, estado patológico y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesite el tratamiento, pero, no obstante, la puede determinar rutinariamente un experto en la materia.
- 50 **[00172]** Se pretende que “tratar” indique al menos mitigar un estado patológico en un mamífero, tal como un ser humano que esté afectado, al menos en parte, por la actividad de una o más proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de especificidad doble. Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el
- 55 objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitar, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico, y remisión (sea parcial o total), sea detectable o indetectable. “Tratamiento” también puede significar prolongar la supervivencia comparado
- 60 con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno, así como aquellos que tienen predisposición a tener la afección patológica pero que todavía no se ha diagnosticado que la tienen; modular y/o inhibir la afección patológica. Los términos “que trata”, “tratar” o “tratamiento” abarcan el tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.
- 65 **[00173]** Como se usa en el presente documento, el término “mamífero” se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o tiene riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en el presente documento, e incluye, pero sin limitar,

cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

[00174] Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I para usar en el tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa AKT.

5

[00175] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para la terapia, tal como para el tratamiento o prevención de afecciones mediadas por proteína quinasa AKT.

10 TERAPIA DE COMBINACIÓN

[00176] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, tales como los descritos a continuación. La dosis del segundo fármaco se puede seleccionar adecuadamente basándose en una dosis usada en clínica. La proporción del compuesto de la presente invención y del segundo fármaco se puede determinar adecuadamente de acuerdo con el sujeto al que se administra, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la afección clínica, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto al que se administra es un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por partes en peso del compuesto de la presente invención.

[00177] El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o el régimen de dosificación, preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de esta invención, de modo que no se afectan adversamente entre sí. Dichos fármacos están presentes de forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito pretendido. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en el presente documento.

[00178] Un compuesto de esta invención y el o los fármacos farmacéuticamente activos adicionales, se pueden administrar juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado, y cuando se administran por separado esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo. Las cantidades del compuesto de esta invención y el o los segundos fármacos y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

[00179] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se usan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se suministran de forma alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante otro régimen. Cuando se suministran en terapia alternada, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, seriada, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas las dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

[00180] Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos usados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional.

[00181] Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen Erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), Bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), Sutent (SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracilo), leucovorina, rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyet), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smit Kline), lonafarnib (SCH 66336), sorafenib (BAY43-9006, Bayer Labs), irinotecán (CAMPTOSAR®, Pfizer) y gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG 1478, AG 1571 (SU 5271; Sugen), agentes alquilantes tales como tiotepa y CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (en especial bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina I y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobin; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatrina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro del óxido de mecloretamina, melfalán, novembocina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como antibióticos de tipo enodiino (por ejemplo, caliceamicina, en especial calicheamicina gamma11 y calicheamicina omegal1 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994) 33: 183-186); dinemicina, incluyendo

dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enodiino cromoproteínas relacionadas), aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, 5 cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-10 mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; restablecedores de ácido fólico tales como ácido froilínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; 15 defosfamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxana; rizoxima; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclortrietilamina; tricotecenos (en 20 especial toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), y TAXOTERE® (doxetaxel; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; GEMZAR® 25 (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

30

[00182] También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y 35 FARESTON® (citrato de toremifeno); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo 1,3-40 dioxolano de nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína quinasas; (v) inhibidores de lípido quinasas; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular los que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación de células aberrantes, tales como, por ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; (vii) ribozimas tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; 45 PROLEUKIN® rIL-2; un inhibidor de topoisomerasa 1 tal como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales farmacéuticamente aceptables, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores.

[00183] También están incluidos en la definición del "agente quimioterapéutico" los antibióticos terapéuticos tales 50 como alemtuzumab (Campat), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), y los conjugados de anticuerpo y fármaco, gemtuzumab ozogamicin (MILOTARG®, Wyet).

[00184] Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos en 55 combinación con inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatzumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, 60 matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, 65 trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

65

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

[00185] Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada para la afección que se va a tratar. Las vías adecuadas incluyen la vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se observará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular como una píldora, cápsulas, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

10

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

[00186] Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula I asociado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

[00187] Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran de una forma, es decir, en cantidades, concentraciones, programas, medidas, vehículos y vías de administración, coherente con la buena práctica médica. Los factores que hay que considerar en este contexto incluyen, el trastorno particular que se va a tratar, el mamífero particular que se va a tratar, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos para los médicos. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que se va a administrar vendrá dada por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención normalmente se formula en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir la observancia del paciente con el régimen prescrito.

20

[00188] La composición para usar en el presente documento preferiblemente es estéril. En particular, las formulaciones que se usan para la administración in vivo deben ser estériles. Dicha esterilización se lleva a cabo fácilmente, por ejemplo, por filtración a través de membranas de filtración estéril. El compuesto normalmente se puede conservar en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o en forma de una disolución acuosa.

25

[00189] Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diferentes vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de esta invención que tiene el grado deseado de pureza se pueden mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, un polvo molido o una disolución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo mediante mezcla a temperatura ambiente, al pH adecuado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, el fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejos conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.

30

[00190] El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá del medio y el propósito para el que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes en general se seleccionan basándose en los disolventes reconocidos como seguros (GRAS) por expertos en la materia para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc., y mezclas de los mismos. Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores, en las dosificaciones y concentraciones usadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenes tales como metil- o propilparabén; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes de quelación tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trealosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales

35

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

[00191] Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de compuestos de esta invención. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de EE.UU. N° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-L-glutamato de etilo, etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y poli(ácido D-(-)-3-hidroxi-butírico).

[00192] Las composiciones farmacéuticas de compuestos de esta invención pueden estar en forma de una preparación estéril inyectable, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado antes. La preparación estéril inyectable también puede ser una disolución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una disolución de 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden usar están el agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además, se pueden usar de forma convencional aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico, en la preparación de preparaciones inyectables.

[00193] Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

[00194] Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles o suspensiones o disoluciones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o como un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo en forma de un polvo finamente dividido).

[00195] Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregación tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden ser no recubiertas o recubiertas para modificar su disgregación y posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

[00196] Las composiciones para el uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[00197] Las suspensiones acuosas en general contienen el principio activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de

- dispersión o humectantes tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato polioxietilénico), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietilénico, o
- 5 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilénico. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- 10 **[00198]** Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes como los expuestos antes y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden
- 15 conservar mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.
- [00199]** Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua, en general contienen el principio activo junto con un agente de dispersión o humectante, agentes de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ilustran
- 20 por los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.
- [00200]** Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite
- 25 mineral, tal como por ejemplo parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno
- 30 aromatzantes y conservantes.
- [00201]** Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y pueden contener también un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.
- 35 **[00202]** Las formulaciones de supositorios se pueden preparar mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios,
- 40 tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador, que contienen además del principio activo vehículos de los conocidos como adecuados en la técnica.
- [00203]** Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, en general se pueden obtener formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional
- 45 aceptable por vía tópica, usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica.
- [00204]** Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches transdérmicos para la piel que son bien conocidos para el experto en la materia.
- 50 **[00205]** Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 μm (incluyendo tamaños de partículas en el intervalo entre 0,1 y 500 μm en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 μm , 35 μm , etc.), que se administran por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para así llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del principio activo. Las formulaciones
- 55 adecuadas para la administración en aerosol o de polvo seco se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos como se describe a continuación.
- [00206]** La composición (o formulación) farmacéutica para aplicar puede estar envasada en una variedad de formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Por ejemplo, un artículo para distribuir puede incluir un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los envases adecuados son bien conocidos para el experto en la materia e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El envase también puede incluir un montaje inalterable para prevenir el acceso inoportuno al contenido del envase. Además, el envase tiene
- 65 depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del envase. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas. Las formulaciones también se puede envasar en envases de una dosis o de múltiples

dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones liofilizada que sólo requieren la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección, inmediatamente antes de usar. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas, son aquellas que
5 contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, como se ha citado antes en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

[00207] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un principio activo como se ha definido antes, junto con un vehículo veterinario para ello. Los vehículos veterinarios son materiales
10 útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por lo demás son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

[00208] La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir
15 una sola forma de dosificación, variará necesariamente dependiendo del sujeto que se va a tratar, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescribe. En una realización, se administra una cantidad adecuada de un compuesto de esta invención, a un mamífero que lo necesite. En una realización la administración se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día. En otra realización, la
20 administración se produce en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación más bajos que el límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden usar dosis todavía mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administrar a lo largo del día. Para más información sobre las vías de administración y
25 regímenes de dosificación, véase el Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en el presente documento por referencia.

ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

[00209] En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene
30 materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos antes. En una realización, el kit comprende un envase que comprende un compuesto de esta invención. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas, envases blíster, etc. El envase puede estar formado por una variedad de materiales tales como
35 vidrio o plástico. El envase puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo, que es eficaz para tratar la afección y puede tener una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el envase puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

[00210] El kit puede comprender además, una etiqueta o prospecto en o asociado con el envase. El término
40 "prospecto" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o prospecto indican que la composición que comprende un compuesto de esta invención se puede usar para tratar un
45 trastorno mediado, por ejemplo, por la quinasa AKT. La etiqueta o prospecto también pueden indicar que la composición se puede usar para tratar otros trastornos.

[00211] En algunas realizaciones, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un
50 compuesto de esta invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferiblemente incluye un número de dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase blíster". Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitarias. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas, o un calendario insertado, que designan los días del programa de tratamiento en los que se pueden administrar las
55 dosificaciones.

[00212] De acuerdo con otra realización, un kit puede comprender (a) un primer envase con un compuesto de esta
60 invención contenido en el mismo; y (b) un segundo envase con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por la quinasa AKT. Alternativa o adicionalmente, el kit puede además comprender un tercer envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), disolución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones,
65 diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

[00213] El kit puede además comprender instrucciones para la administración del compuesto de esta invención y, si

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

5

[00214] En algunas otras realizaciones en las que el kit comprende una composición de esta invención y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un envase para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un envase de lámina de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un solo envase sin dividir. En algunas realizaciones, el kit comprende

10

instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados preferiblemente se administran en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran con intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que lo prescribe desea la valoración de los componentes individuales de la combinación.

15 **[00215]** Por consiguiente, un aspecto adicional de esta invención proporciona un kit para tratar un trastorno o enfermedad mediados por la quinasa AKT, en el que dicho kit comprende a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones de uso.

20 **[00216]** En algunas realizaciones, el kit comprende además (c) una segunda composición farmacéutica, en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto adecuado para tratar un trastorno o enfermedad mediados por la quinasa AKT. En alguna realización que comprende una segunda composición farmacéutica, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones,

25

dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en envases separados. En otras realizaciones, dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas están contenidas en el mismo envase.

[00217] Aunque los compuestos de fórmula I son valiosos principalmente como agentes terapéuticos para usar en mamíferos, también son útiles siempre que se requiere el control de las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de doble especificidad. Por lo tanto, son útiles como productos de referencia farmacológicos para usar en el desarrollo de nuevos ensayos biológicos en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

30

[00218] Se puede ensayar la actividad de los compuestos de esta invención en las proteína quinasas AKT, tirosina quinasas, serina/treonina quinasas adicionales y/o quinasas de doble especificidad, in vitro, in vivo o en una línea celular. Los ensayos in vitro incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de quinasa. Ensayos in vitro alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a quinasas y se pueden medir por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo de inhibidor/quinasa y determinación de la cantidad de radiomarcador unido, o llevando a cabo un experimento de competición en el que se incuban inhibidores nuevos con radioligandos conocidos. Estos y otros ensayos in vitro y en cultivo celular útiles son bien conocidos para el experto en la materia.

40

[00219] Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha hecho solo a modo de ejemplo, y que los expertos en la técnica pueden recurrir a

45

numerosos cambios en la combinación y disposición de las partes, sin salirse del espíritu y alcance de la invención, como se reivindica en lo sucesivo.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

50 Ensayo de la quinasa AKT-1

[00220] La actividad de los compuestos descritos en la presente invención se puede determinar por el siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido con marcador fluorescente mediante la AKT-1 activa recombinante humana de longitud completa, por polarización fluorescente usando un kit IMAP disponible en el

55

comercio.

[00221] Los materiales de ensayo se obtienen de un kit IMAP AKT Assay Bulk, producto nº R8059, de Molecular Devices, Sunnyvale, CA. Los materiales del kit incluyen un tampón de reacción IMAP (5x). El tampón de reacción IMAP diluido 1x contiene Tris-HCl 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, NaN₃ al 0,05%. Se añade DTT rutinariamente hasta una concentración final de 1 mM inmediatamente antes de usar. También está incluido tampón de unión IMAP (5x) y reactivo de unión IMAP. La disolución de unión se prepara como una dilución 1:400 de reactivo de unión IMAP en 1 x tampón de unión IMAP.

60

[00222] El sustrato de AKT marcado con fluoresceína (Crosstide) tiene la secuencia (FI)-GRPRTSSFAEG. Se prepara una disolución madre 20 µM en 1x tampón de reacción IMAP.

65

[00223] Las placas usadas incluyen una placa Costar 3657 (382 pocillos, hechas de polipropileno y tienen un fondo en v blanco) que se usa para la dilución del compuesto y para preparar la mezcla de compuesto-ATP. La placa de ensayo es Packard ProxiPlate™- 384 F.

5 **[00224]** La AKT-1 usada está hecha de AKT-1 recombinante humana, de longitud completa, que es activada con PDK1 y MAP quinasa 2.

10 **[00225]** Para llevar a cabo el ensayo, se preparan disoluciones madre de los compuestos 10 mM en DMSO. Las disoluciones madre y el compuesto de control se diluyen de forma seriada 1:2 nueve veces en DMSO (10 µl de compuesto + 10 µl de DMSO) para dar 50x series de dilución en el intervalo de dosificación deseado. Después, se transfieren partes alícuotas de 2,1 µl de los compuestos en DMSO a una placa Costar 3657 que contiene 50 µl de ATP 10,4 µM en 1x tampón de reacción IMAP que contiene DTT 1 mM. Después de mezclar bien, se transfieren partes alícuotas de 2,5 µl a una placa Packard ProxiPlate™- 384 F.

15 **[00226]** El ensayo se inicia por adición de partes alícuotas de 2,5 µl de una disolución que contiene sustrato peptídico con marcador fluorescente 200 nM y AKT-1 4 nM. La placa se centrifuga durante 1 min a 1000 g y se incuba durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se inactiva por adición de 15 µl de disolución de unión, se centrifuga otra vez y se incuba durante 30 min adicionales a temperatura ambiente antes de la lectura en un contador Victor 1420 Multilabel HTS configurado para medir la polarización fluorescente.

20 **[00227]** Los compuestos de los ejemplos 1-324 se probaron en el ensayo anterior, y se encontró que tenían CI_{50} menor que $<10 \mu M$.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

25 **[00228]** Con el fin de ilustrar la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos que incluyen ejemplos de referencia que no se encuentran en el alcance de la invención reivindicada. Estos ejemplos sólo pretenden sugerir un procedimiento para llevar a la práctica la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar fácilmente para preparar una serie de otros compuestos de fórmula I, y se considera que los procedimientos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención no ilustrados, se puede llevar a cabo satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de forma adecuada los grupos que interfieren, usando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción.

30 Alternativamente, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica, se reconocerá que tienen aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

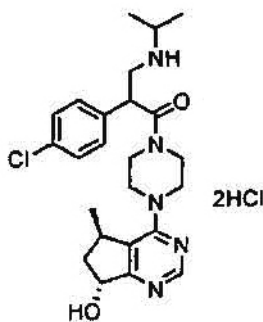
40 **[00229]** En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique lo contrario todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin más purificación salvo que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (TF), diclorometano (DCM), tolueno y dioxano, se adquirieron en Aldrich en botellas con cierre seguro y se usaron como se recibieron.

45 **[00230]** Las reacciones expuestas a continuación se hicieron en general con una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente estaban equipados con un septo de caucho para introducir sustratos y reactivos mediante jeringa. Los recipientes de vidrio se secaron en horno y/o con calor.

50 **[00231]** Los espectros de RMN de 1H se registraron en un instrumento Varian que trabaja a 400 MHz. Los espectros de RMN de 1H se obtuvieron en disoluciones de $CDCl_3$, CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (dados en ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o el disolvente residual ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; d_6 -DMSO: 2,50 ppm) como referencia. Cuando se describen multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), an. (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se describen en Hertz (Hz).

55 Ejemplo 1

[00232]



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

5

[00233] Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadieron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), NaHCO₃ anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. El bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min. La mezcla se filtró y se añadió con cuidado a NaOEt (al 21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se añadieron 1 litro de HCl al 5% y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se añadió a una disolución calentada de hidrocloreuro de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml), y después se añadió etanol calentado a ebullición (300 ml) para dar una disolución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1 litro de agua y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por destilación a vacío (73-76°C a 0,8 mm de Hg) para dar el (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (63 g, 64%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

20

[00234] Etapa 2: El (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) se enfrió a -68°C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m³/h de O₂) a través de la disolución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se barrió con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se separó a vacío y el residuo se disolvió en 150 ml de ácido acético y se enfrió con agua helada. Después se añadieron 45 g de cinc en polvo. La disolución se agitó durante 30 min y después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 litros) y NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 96%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

30

[00235] Etapa 3: A una disolución de una mezcla de (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) en etanol (100 ml) se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se separó el disolvente y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0°C y después se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) para dar el (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 183.

35

[00236] Etapa 4: A una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmol) en agua destilada (100 ml) se añadió níquel Raney (15 g) y NH₄OH (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y después se filtró, y el filtrado se concentró para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 151.

40

[00237] Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en POCl₃ (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 min. Se separó el exceso de POCl₃ a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). Después la mezcla se añadió a una disolución saturada de NaHCO₃ (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

50

[00238] Etapa 6: A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y a esta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de

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

[00239] Etapa 7: Una disolución del óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se calentó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8, 2H), 1,38 (d, J = 7,2, 1H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 227.

[00240] Etapa 8: A una disolución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g, 2,2 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377. La mezcla resultante de los diastereoisómeros se purificó por HPLC de separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, hexano/EtOH 60:40, 21 ml/min). El primer pico (RT = 3,73 min) dio el 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio el 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,172 g, 29%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377.

[00241] Etapa 9: A una disolución de 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en TF (4 ml) se añadió LiOH (3 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con HCl 2 N (3 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 70%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 5,48 (ancho, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 335.

[00242] Etapa 10: El 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. MS (APCI+) [M+H]⁺ 235.

[00243] Etapa 11: Se añadió 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (1,00 g, 5,09 mmol) en forma de una disolución en 2,5 ml de TF a una disolución agitada de i-PrNH₂ (650 µl, 7,63 mmol) en 10 ml de TF. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con análisis de LCMS. Se separó el disolvente a presión reducida para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)propanoato de metilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256,1, Rt: 1,97 min), que se volvió a disolver en 15 ml de DCM a temperatura ambiente. Se añadió Boc₂O (1,29 ml, 5,59 mmol) a la amina agitada mediante pipeta seguido de una cantidad catalítica (1 mg) de DMAP. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La disolución se concentró a vacío para dar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un residuo aceitoso (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 256,1, Rt: 4,13 min) que se volvió a disolver en 12,0 ml de TF y 4,0 ml of agua. La disolución se trató con LiOH-H₂O (1,07 g, 25,4 mmol) y se dejó agitar durante 4 horas hasta completarse de acuerdo con análisis de LCMS. La disolución se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico (se descarta). La capa acuosa se trató con disolución de HCl 1 M hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite incoloro (1,04 g, 60%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 242,0.

[00244] Etapa 12: A una disolución del diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (41 mg, 0,13 mmol) y ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (46 mg, 0,13 mmol) en DCM (10 ml) y trietilamina (1 ml) se añadió HBTU (51 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (58 mg, 78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 5,11 (m, 1H), 3,80-3,40 (m, 13H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,14 (m, 3H), 1,03 (m, 3H), 0,68 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 559.

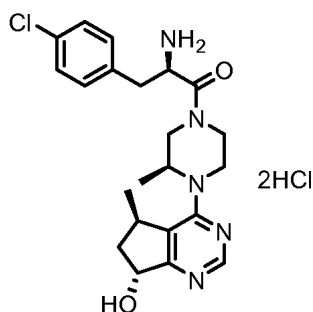
65

[00245] Etapa 13: Tratamiento del 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,36-8,35 (m, 1H), 7,36-7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,22-7,20 (d, J=8,01 Hz, 2H), 5,23-5,10 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,96-3,00 (m, 12H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,17 (m, 6H), 1,08-0,97 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 459.

Ejemplo 2

10 **[0246]**

15



20

Preparación de diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

[0247] Etapa 1: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a ésta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25°C). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

[0248] Etapa 2: Se calentó una solución de óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se calentó hasta 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminó el exceso de disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30 – 6,3 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8, 2H), 1,38 (d, J = 7,2, 1H). MS (APCI+) [M + H]⁺ 227.

[0249] Etapa 3: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,75 g, 3,3 mmol) en NMP (10 ml) se añadió (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 125°C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,775 g, 60%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 391. La mezcla resultante de diastereómeros se purificó por separación quiral mediante HPLC (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 ml/min, hexano/EtOH 50:50). El primer pico (RT = 3,864 min) produjo 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-8H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) produjo 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,389 g, 50%).

[0250] Etapa 4: A una solución de la 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,281 g, 0,72 mmol) en TF (5 ml) se añadió LiOH (3M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con HCl 2 N (3 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,206 g, 82%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (br, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,52 (m,

1H), 3,26 (m, 1H), 3,03 (br, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,10 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺349.

[0251] Etapa 5: A una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,106 g, 0,304 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó para dar diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,098 g, 99%). MS (APCI+) [M + H]⁺249.

[0252] Etapa 6: A una solución de diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (33 mg, 0,10 mmol) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)propanoico (31 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (1 ml) se añadió HBTU (39 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para dar el (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R, 7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (45 mg, 83%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,20-4,60 (m, 3H), 4,50-4,00 (m, 2H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,58-2,90 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 9H), 1,28-0,90 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺531.

[0253] Etapa 7: El tratamiento de (R)-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas produjo el diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R, 7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,53-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 5H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,20-0,95 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺431.

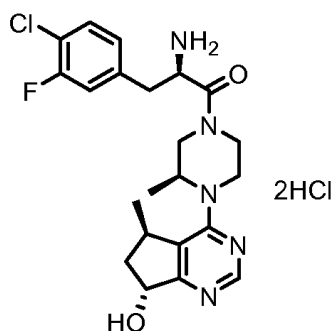
25 Ejemplo 3

[0254]

30

35

40



Preparación de diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

[0255] Etapa 1: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a ésta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25°C). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

[0256] Etapa 2: Se calentó una solución de óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) hasta 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminó el exceso de disolvente al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8, 2H), 1,38 (d, J = 7,2, 1H). MS (APCI+) [M+H]⁺227.

60

[0257] Etapa 3: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,75 g, 3,3 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 125°C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,775 g, 60%). ¹H RMN (CDCl₃, 400

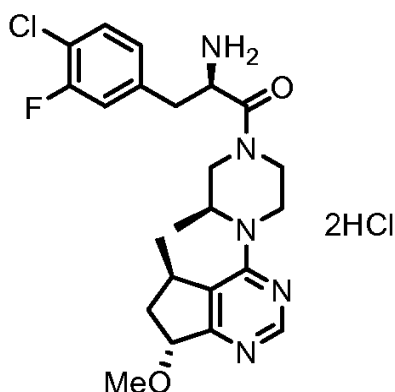
MHz) δ 8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 391. La mezcla resultante de diastereómeros se purificó por separación quiral mediante HPLC (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 ml/min, hexano/EtOH 50:50). El primer pico (RT = 3,864 min) produjo 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) produjo 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (S) terc-butilo (0,389 g, 50%). El tratamiento del 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo con HCl en dioxano (4 M, 2 ml) proporcionó el diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol con un rendimiento cuantitativo.

[0258] Etapa 4: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (33 mg, 0,10 mmol) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (33 mg, 0,10 mmol) en DCM (5 ml) y trietilamina (1 ml) se añadió HBTU (39 mg, 0,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20:1) para producir el (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (44 mg, 78%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,31-6,88 (m, 3H), 5,60-5,30 (m, 1H), 5,13 (m, 3H), 4,90-4,70 (m, 2H), 4,60-4,00 (m, 2H), 3,90-2,85 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 1,40 (m, 9H), 1,28-0,98 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 549.

[0259] Etapa 5: El tratamiento de (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas produjo el diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,51-8,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,08-7,08 (d, 10 Hz, 1H), 6,95-6,93 (d, 8,4 Hz, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 5H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,14-1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98-0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 449.

Ejemplo 4

[0260]



Preparación de diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

[0261] Etapa 1: Se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,11 ml, 16,8 mmol) a una solución a 0°C de 2-(terc-butoxicarbonil)-2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo (5,00 g, 16,8 mmol) en DCM (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución de 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (2,67 g, 16,8 mmol) en DCM (10 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. A continuación, se añadió H₂O, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. Los sólidos resultantes se recrystalizaron a partir de IPA para dar 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (Z)-metilo (3,76 g, rendimiento del 67,8%) como un polvo blanco (2 cosechas). LCMS (APCI⁻) m/z 328 [M-H]⁻.

[0262] Etapa 2: Se disolvieron 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)acrilato de (Z)-metilo (200 mg) y aproximadamente Rh-(R,R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (4 mg) en MeOH:EtOAc 1:1 (3 ml; desgasificado 1 h con N₂ antes de su uso) en 8 tubos de reacción Argonaut Endeavor™. Las mezclas de reacción se colocaron en Endeavor™ bajo 40 psi de H₂ y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, todas las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron para dar 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (1,52 g, rendimiento del 94,4%) como un sólido amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

[0263] Etapa 3: Se añadió LiOH-H₂O (0,6246 g, 14,88 mmol) a una solución de 2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (1,646 g, 4,961 mmol) en TF:H₂O 1:1 (26 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a continuación con KHSO₄ sólido y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y a continuación se volvieron a concentrar a partir de DCM/hexanos para dar ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (1,31 g, rendimiento del 83,10%) como un polvo blanco LCMS (APCI) m/z 316 [M-H].

[0264] Etapa 4: A una solución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en tres porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta 0°C y a ésta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25°C). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

[0265] Etapa 5: Se calentó una solución de óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) hasta 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8, 2H), 1,38 (d, J = 7,2, 1H). MS (APCI+) [M+H] +227.

[0266] Etapa 6: A una solución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,75 g, 3,3 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,0 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 125°C durante 60 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,775 g, 60%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60-8,59 (d, 1H), 6,07-5,89 (m, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35-1,60 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,32-1,20 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H] +391. La mezcla resultante de diastereómeros se purificó por separación quiral por HPLC (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, 15 ml/min, hexano/EtOH 50:50). El primer pico (RT = 3,864 min) produjo 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,281 g, 36%) y el segundo pico (RT = 5,064 min) produjo 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,389 g, 50%).

[0267] Etapa 7: A una solución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,098 g, 0,28 mmol) en TF (10 ml) se añadió NaH (60%, 50 mg, 1,25 mmol) y MeI (0,08 ml, 1,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se extrajo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,056 g, 55%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,54-2,90 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H] +363.

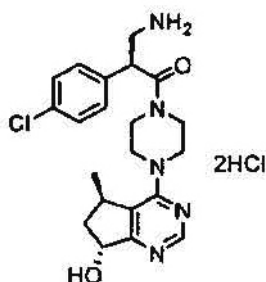
[0268] Etapa 8: El tratamiento de 4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 4 ml) en DCM (20 ml) durante 10 horas produjo diclorhidrato de (5R,7R)-7-metoxi-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina. MS (APCI+) [M+H] +263.

[0269] Etapa 9: A una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-7-metoxi-5-metil-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (52 mg, 0,16 mmol) y ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)propanoico (49 mg, 0,16 mmol) en DCM (20 ml) y trietilamina (2 ml) se añadió HBTU (59 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S))-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 80%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 5,40-5,05 (m, 1H), 4,90-4,30 (m, 4H), 4,10-3,60 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,53-2,82 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,42 (m, 9H), 1,30-1,00 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H] +563.

[0270] Etapa 10: El tratamiento de (R)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S))-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (10 ml) durante 10 horas produjo el diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S))-4-

((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona. ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,51-8,40 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,15 5,02 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,20- 2,97 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,25-0,95 (m, 6H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 463$.

5

Ejemplo 5**[00271]**

10

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

- 15 **[00272] Etapa 1:** En un matraz de fondo redondo de 1 litro se añadieron (R)-(+)-Pulegona (76,12 g, 0,5 mmol), NaHCO_3 anhidro (12,5 g) y éter anhidro (500 ml). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. El bromo (25,62 ml, 0,5 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de 30 min. La mezcla se filtró y se añadió con cuidado a NaOEt (al 21%, 412 ml, 1,11 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se añadieron 1 litro de HCl al 5% y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El residuo se añadió a una disolución calentada de hidrocloreuro de semicarbazida (37,5 g) y NaOAc (37,5 g) en agua (300 ml), y después se añadió etanol calentado a ebullición (300 ml) para dar una disolución transparente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con 1 litro de agua y 300 ml de éter. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 300 ml). Las
- 20 fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por destilación a vacío (73-76°C a 0,8 mm de Hg) para dar el (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (63 g, 64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Hz, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).
- 30 **[00273] Etapa 2:** El (2R)-2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato de etilo (24 g, 0,122 mol) en acetato de etilo (100 ml) se enfrió a -68°C con hielo seco/isopropanol. Se burbujeó oxígeno ozonizado (0,14-0,20 m^3/h de O_2) a través de la disolución durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se barrió con nitrógeno a temperatura ambiente hasta que el color desapareció. El acetato de etilo se separó a vacío y el residuo se disolvió en 150 ml de ácido acético y se enfrió con agua helada, y se añadió cinc en polvo (45 g). La disolución se agitó durante 30 min y
- 35 después se filtró. El filtrado se neutralizó con NaOH 2 N (1,3 litros) y NaHCO_3 . La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 96%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).
- 40 **[00274] Etapa 3:** A una disolución de una mezcla de (2R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20 g, 117,5 mmol) y tiourea (9,2 g, 120,9 mmol) en etanol (100 ml) se añadió KOH (8,3 g, 147,9 mmol) en agua (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, se separó el disolvente y el residuo se neutralizó con HCl concentrado (12 ml) a 0°C y después se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) para dar (R)-2-mercapto-5-
- 45 metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 56%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 183$.
- [00275] Etapa 4:** A una suspensión de (R)-2-mercapto-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12 g, 65,8 mmol) en agua destilada (100 ml) se añadió níquel Raney (15 g) y NH_4OH (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, después se filtró y el filtrado se concentró para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-
- 50 ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,89 g, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 151$.

[00276] Etapa 5: Una mezcla de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (5,8 g, 38,62 mmol) en POCl_3 (20 ml) se calentó a reflujo durante 5 min. Se separó el exceso de POCl_3 a vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). Después la mezcla se añadió a una disolución saturada de NaHCO_3 (200 ml). La fase acuosa se extrajo con

DCM (3 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (3,18 g, 49%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

5

[00277] Etapa 6: A una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (2,5 g, 14,8 mmol) en CHCl₃ (60 ml) se añadió MCPBA (8,30 g, 37,0 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y a esta se añadió gota a gota Na₂S₂O₃ (10 g) en agua (60 ml), seguido de Na₂CO₃ (6 g) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se concentraron a baja temperatura (<25°C). El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1) para dar el óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 53%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

[00278] Etapa 7: Una disolución del óxido de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,45 g, 7,85 mmol) en anhídrido acético (20 ml) se calentó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, el exceso de disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,25 g, 70%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1H), 6,30-6,03 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 227.

[00279] Etapa 8: A una disolución de acetato de (5R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (0,5 g, 2,2 mmol) en NMP (10 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (0,9 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 72%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,60 (d, 1H), 6,05-5,90 (m, 1H), 3,80-3,30 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29-1,20 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377. La mezcla resultante de los diastereoisómeros se purificó por HPLC de separación quiral (columna Chiralcel ODH, 250 x 20 mm, hexano/EtOH 60:40, 21 ml/min). El primer pico (RT = 3,73 min) dio el 4-((5R,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 24%). El segundo pico (RT = 5,66 min) dio el 4-((5R,7S)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,172 g, 29%). MS (APCI+) [M+H]⁺ 377.

[00280] Etapa 9: A una disolución de 4-((SR,7R)-7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 0,383 mmol) en TF (4 ml) se añadió LiOH (3 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se inactivó con HCl 2 N (3 ml). Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 70%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 5,48 (ancho, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,82-3,40 (m, 9H), 2,20 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 335.

[00281] Etapa 10: El 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se trató con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. MS (APCI+) [M+H]⁺ 235.

[00282] Etapa 11: El 2,4-dimetoxibencilcarbamato de terc-butilo (3,96 g, 14,8 mmol) se disolvió en TF (74 ml) y se enfrió a -78°C. La disolución se trató gota a gota con butil-litio (7,44 ml, 16,3 mmol) a lo largo de un periodo de 5 minutos antes de proporcionar una disolución amarillo pálido. La disolución se dejó agitar durante 15 min antes de añadir gota a gota el cloro(metoxi)metano (1,35 ml, 17,8 mmol) (solo). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min, después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a vacío para proporcionar un gel amarillo que se repartió entre disolución semisaturada de NH₄Cl y éter. La capa acuosa se extrajo una vez y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua y después salmuera, se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El análisis por RMN de ¹H apoya la obtención del 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo deseado casi puro (>90%) (4,81 g, 104% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido que se usó sin purificar.

[00283] Etapa 12: La (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (3,00 g, 9,10 mmol) se disolvió en DCM (91 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió una disolución 1 M en tolueno de TiCl₄ (11,4 ml, 11,4 mmol) a la disolución seguido de DIEA (1,66 ml, 9,55 mmol) para proporcionar una reacción púrpura oscura. Esta se dejó agitar durante 15 min antes de añadir gota a gota el 2,4-dimetoxibencil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (3,40 g, 10,9 mmol) en forma de una disolución en DCM (10 ml). La reacción se dejó agitar durante 15 min a -78°C, después se dejó calentar a -18°C en un baño de hielo-salmuera durante 1 h. Esta reacción se dejó calentar lentamente a 0°C a lo largo de un periodo de 2,5 h. Después la reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (100 ml). Se separaron las capas y las capas orgánicas se extrajeron una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se

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

[00284] Etapa 13: Se añadió H₂O₂ al 35% (0,240 ml, 2,91 mmol) a una disolución de LiOH-H₂O (0,0978 g, 2,33 mmol) en TF:H₂O 2:1 (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min, y después se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución que contenía una mezcla de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (0,535 g, 1,17 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (0,194 g, 1,17 mmol) en TF (7 ml) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se dejó calentar lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción después se enfrió a 0°C y se añadió Na₂SO₃ 1 M (7 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min adicionales. Después la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con éter (3 X). La capa acuosa se acidificó con KHSO₄(s), y la mezcla se extrajo con DCM (2 X). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 94,2% de rendimiento) en forma de un residuo blanco. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

[00285] Etapa 14: Se añadió HCl/dioxano 4 M (5,49 ml, 22,0 mmol) a una disolución de ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,329 g, 1,10 mmol) en dioxano:DCM 2:1 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas), después de lo cual se concentró hasta 1/3 del volumen. La mezcla turbia resultante se diluyó con éter y la mezcla se concentró otra vez hasta 1/3 del volumen. La mezcla se diluyó otra vez con éter (20 ml) y los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de filtro sinterizado mediano con presión de nitrógeno, se aclaró con éter (5 X 10 ml), se secó con presión de nitrógeno y se secó a vacío para dar el hidrocloreto del ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 76,8% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. HPLC >99% del área puro. LC/MS (APCI+) m/z 200.

[00286] Etapa 15: Se añadió Boc₂O (0,368 g, 1,69 mmol) a una disolución de hidrocloreto de ácido (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)propanoico (0,199 g, 0,843 mmol) e hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (0,382 g, 2,11 mmol) en MeCN:H₂O 10:1 (7,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente (12 horas), después de lo cual se separó el MeCN en un rotavapor. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con éter (2 X). La capa acuosa se acidificó con KHSO₄(s), la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para dar ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,229 g, 90,6% de rendimiento) en forma de una espuma. HPLC >99% del área puro. LC/MS (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

[00287] Etapa 16: A una disolución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (88 mg, 0,29 mmol) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoico (86 mg, 0,29 mmol) en DCM (10 ml) y diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,3 mmol) se añadió HBTU (110 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (6x50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo (116 mg, 78%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 4H), 5,15-5,09 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,78-3,38 (m, 7H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,14-1,12 (d, J=7,2 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 516.

[00288] Etapa 17: Tratamiento del (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilcarbamato de terc-butilo con HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en DCM (5 ml) durante 6 horas para dar el diclorhidrato de (S)-3-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona. RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,23-7,21 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,64 (s, 9H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,70-3,20 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,22-1,20 (m, 2H), 0,98-0,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 416.

[0289] Los siguientes compuestos también se han preparado de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente a menos que se indique lo contrario.

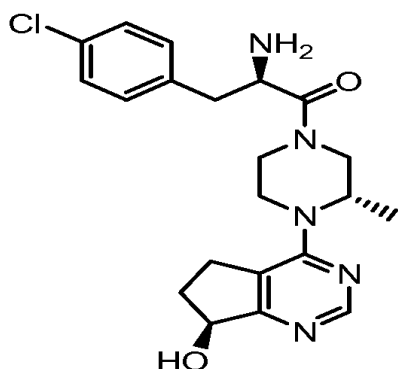
65 Ejemplo 6

[0290]

5

10

15



(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

[0291] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,60-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). MS (APCI+) [M + H]⁺ 416.

Ejemplo 7

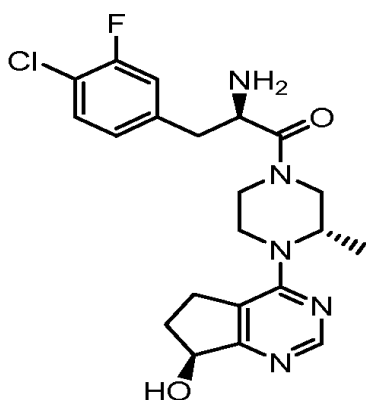
[0292]

25

30

35

40



(R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

[0293] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,55-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 3H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 434.

Ejemplo 8

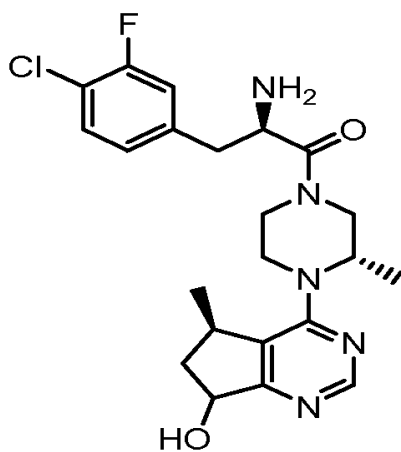
[0294]

50

55

60

65



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

[0295] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,52-8,50 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 2H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,22-4-10 (m, 1H), 3,90-3,00 (m, 9H), 2,49-2,30 (m 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,18-0,95 (m, 6H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448.

10 Ejemplo 9

[0296]

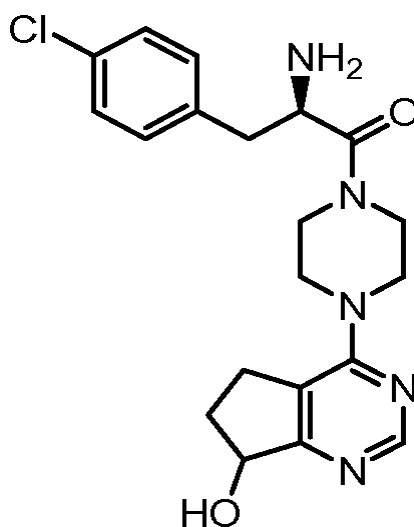
15

20

25

30

35



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

[0297] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,31-7,10 (m, 4H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82 -2,90 (m, 12H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,17- 1,10 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

Ejemplo 10

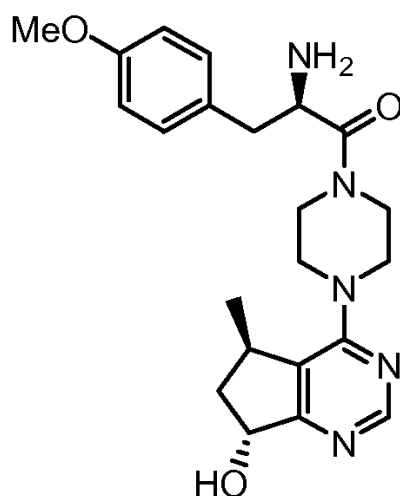
[0298]

45

50

55

60



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

65

[0299] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,80-2,90 (m, 11H), 2,68 (s, 3H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 3H) . MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 412$.

5 Ejemplo 11

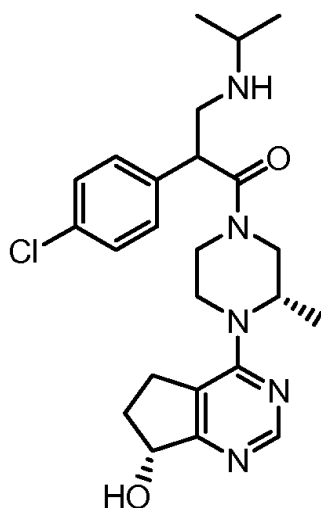
[0300]

10

15

20

25



30 2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[0301] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,40-8,25 (m, 1H), 7,45-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,40-4,19 (m, 1H), 3,80-2,80 (m, 12H), 2,55-2,40 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,22-1,10 (m, 9H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 458$.

35

Ejemplo 12

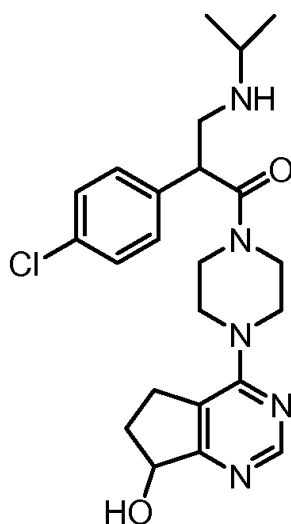
[0302]

40

45

50

55



Preparación de diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

60 [0303] Etapla 1: Se añadió KOH (20 g, 356 mmol) en agua (120 ml) a una solución de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (40 g, 281 mmol) y tiourea (21 g, 281 mmol) en etanol (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se inactivó con HCl concentrado (25 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el 2-mercapto-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12,5 g, 26%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 168$.

65

[0304] Etapla 2: A una solución de 2-mercapto-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (12,2 g, 72,5 mmol) en agua

(200 ml) se añadió Ni Raney (8 g, suspensión en agua), y seguido de solución de amoniaco concentrado (27 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. El catalizador se separó por filtración. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,87 g, 99%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,07 (s, 1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,64 (m, 1H).

5

[0305] Etapa 3: A una solución de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (9,87g, 72,5 mmol) en DCE (200 ml) se añadió DIEA (15 ml, 86,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió lentamente POCl₃ (15 ml, 163,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en CHCl₃ (200 ml). La mezcla se basificó mediante la adición de amoniaco acuoso concentrado enfriado con hielo (15 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con CHCl₃ (3 x 100 ml). La fase orgánica se combinó, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó por hexanos/acetato de etilo (4:1) para dar 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5,7 g, 51%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,76 (s, 1H), 3,12-3,1 (m, 4H), 2,23-2,14 (m, 2H).

15

[0306] Etapa 4: A una solución de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (5,69 g, 36,8 mmol) en cloroformo (200 ml) se añadió gota a gota MCPBA (19 g, 84,8 mmol) en cloroformo (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de enfriar con agua helada, la mezcla se inactivó con Na₂S₂O₃ (27,5 g) en agua (110 ml) gota a gota y seguido por Na₂CO₃ (14 g) en agua (52 ml) gota a gota. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó y se concentró a baja temperatura (<25°C). El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina 1-óxido (2,93 g, 47%). MS (APCI+) [M+H]⁺171.

20

[0307] Etapa 5: se añadió gota a gota la solución de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina 1-óxido (2,93 g, 17,2 mmol) en anhídrido acético (50 ml) al anhídrido acético (50 ml) a 50°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó y el residuo se trató con tolueno y hexanos (1: 1,200 ml). La mezcla se agitó y a continuación se separó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos/acetato de etilo (4:1-3:1) para dar el acetato de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (2,3 g, 63%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 6,20-6,16 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,20-2,5 (m, 4H).

30

[0308] Etapa 6: A una solución de acetato de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ilo (1,15 g, 5,4 mmol) en NMP (4 ml) y TEA (0,5 ml) se añadió 1-Boc-piperazina (1,05 g, 5,64 mmol). La mezcla se sometió a microondas a 100°C durante 30 minutos y a continuación se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (6 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1-1:1) para proporcionar el 4-(7-acetoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,47 g, 75%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). MS (APCI+) [M+H]⁺363.

35

[0309] Etapa 7: A una solución de 4-(7-acetoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,43 g, 1,2 mmol) en TF (15 ml) se añadió LiOH (3M, 6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl 2 N (9 ml) y a continuación se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20:1) para proporcionar el 4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,37 g, 97%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,51 (m, 1H), 5,6-5,4 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 4H), 3,56-3,45 (m, 4H), 3,10-3,5 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). MS (APCI+) [M+H]⁺321.

40

[0310] Etapa 8: A una solución de 4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,37 g, 1,2 mmol) en DCM (20 ml) se añadió HCl en dioxano (4M, 5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó para dar el diclorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,25 g, 98%). MS (APCI+) [M+H]⁺221.

50

[0311] Etapa 9: A una solución de diclorhidrato de 4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (40 mg, 0,14 mmol) en DCM (20 ml) y TEA (2 ml) se añadió ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (47 mg, 0,14 mmol) y HBTU (52 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (49 mg, 66%). MS (APCI+) [M+H]⁺544.

55

[0312] Etapa 11: A una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (49 mg, 0,09 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HCl en dioxano (4 M, 2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó para dar el diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-

65

(isopropilamino)-1-propanona (46 mg, 99%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,38-8,36 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,18-5,10 (m, 1H), 4,34- 4,28 (m, 1H), 4,10-3,00 (m, 12H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H), 1,20-1,13 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺444.

5 Ejemplo 13

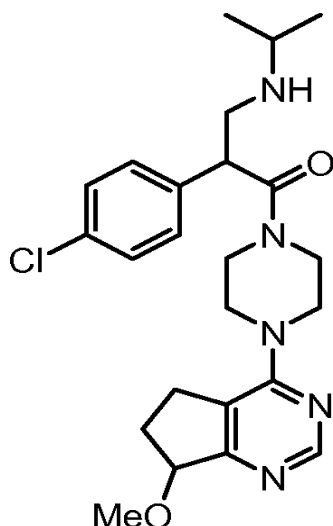
[0313]

10

15

20

25



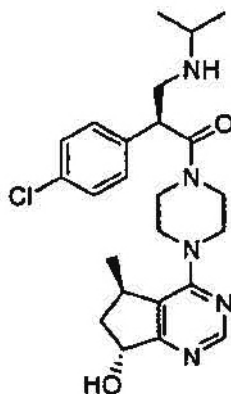
2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(7-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona

30 [0314] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,58-3,18 (m, 7H), 3,15-2,80 (2H) , 2,46-2,35 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺458.

Ejemplo 14

35

[00315]



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)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[00316] Etapa 1: El pulegenato de etilo (130 g, 662 mmol) en EtOAc (900 ml) se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Esta mezcla se sometió a ozonolisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. En este punto, cesó la generación de hidrógeno y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través de la mezcla de reacción hasta que se volvió amarilla. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en ácido acético glacial (400 ml). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió Zn en polvo (65 g, 993 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. Después la reacción se dejó agitar durante 2 horas, momento en el que la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita para separar el cinc en polvo. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con disolución acuosa de NaOH y NaHCO₃ y se extrajo con éter (3 X 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con salmuera, MgSO₄ y se concentraron para dar el (2R)-2-metil-5-

oxociclopentanocarboxilato de etilo en forma de un líquido marrón (107 g, 95%).

[00317] Etapa 2: Se añadió acetato de amonio (240,03 g, 3113,9 mmol) a una disolución de (R)-2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato de etilo (106,0 g, 622,78 mmol) en MeOH (1,2 litros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas, después de lo cual se había completado, de acuerdo con el análisis de TLC y HPLC. La mezcla de reacción se concentró para separar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó dos veces con H₂O, una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el (R)-2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (102 g, 97% de rendimiento) en forma de un aceite naranja. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

[00318] Etapa 3: Una disolución que contenía (R)-2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (161,61 g, 955,024 mmol) y formiato amónico (90,3298 g, 1432,54 mmol) en formamida (303,456 ml, 7640,19 mmol) se calentó a una temperatura interior de 150°C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se transfirió a un matraz de 2 litros de una sola boca. El exceso de formamida se separó por destilación con alto vacío. Una vez que la formamida dejó de salir, el aceite que quedaba todavía en el matraz se disolvió en DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite marrón resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM y esta disolución se añadió usando un embudo de separación a una disolución agitada de éter (aproximadamente 5 vol. de éter respecto a la disolución de DCM) haciendo que se formara algo de precipitado marrón. Este precipitado marrón se separó por filtración a través de un embudo con filtro sinterizado mediano que se aclaró con éter y se desechó. El filtrado se concentró, se repitió dos veces más la trituración con éter y después se secó con alto vacío para dar el (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (93,225 g, 65,00% de rendimiento) en forma de un sólido pastoso amarillo-marrón. LC/MS (APCI-) m/z 149,2.

[00319] Etapa 4: Se añadió lentamente POCl₃ solo (463,9 ml, 5067 mmol) mediante un embudo de adición a una disolución a 0°C de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (152,2 g, 1013 mmol) en DCE (1,2 litros). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente; después se calentó a reflujo y se calentó durante 70 min. La reacción se había completado, determinado por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de POCl₃ se inactivó en 4 porciones como sigue: la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se añadió gota a gota a un vaso de precipitados que contenía hielo y disolución saturada de NaHCO₃ en un baño de hielo. Una vez completada la adición de cada porción de la mezcla de reacción, la mezcla inactivada se agitó durante 30 minutos para asegurar la destrucción completa del POCl₃ antes de transferirla al embudo de separación. La mezcla se transfirió al embudo de separación y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice como sigue: se suspendió gel de sílice (1 kg) en hexano:acetato de etilo 9:1 en un embudo de filtro sinterizado de 3 litros, se depositó la sílice a vacío, y se puso en la parte superior arena. El producto bruto se cargó en una mezcla de DCM/hexano, y el compuesto se eluyó usando matraces kitasatos de 1 litro con vacío. Los subproductos con R_f alto eluyeron primero, y después la (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (104,4 g, 61,09% de rendimiento) en forma de un aceite marrón. Se añadieron trietilamina (93,0 ml, 534 mmol) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (34,8 g, 187 mmol) a una disolución de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (30,0 g, 178 mmol) en n-BuOH (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante una noche (17 horas), después de lo cual se concentró en un rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite marrón resultante se purificó en gel del sílice eluyendo primero con hexano:acetato de etilo 2:1 hasta que el producto eluyó limpio, y después con un gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:5 para dar el (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (42,0 g, 74,1% de rendimiento) en forma de un polvo de color beige. LC/MS (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

[00320] Etapa 5: Se añadió en porciones MCPBA sólido al 77% máx. (23,9 g, 107 mmol) a una disolución a 0°C de (R)-4-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20,0 g, 62,8 mmol) en CHCl₃ (310 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. El análisis de HPLC parecía igual después 7,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y después se añadieron NaHCO₃ (13,2 g, 157 mmol) y otros 0,5 equivalentes de m-CPBA. La mezcla de reacción se agitó durante una noche (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una disolución de Na₂S₂O₃ (29,8 g, 188 mmol) en H₂O (50 ml) mediante un embudo de adición. A esta le siguió una disolución de Na₂CO₃ (24,6 g, 232 mmol) en H₂O (70 ml) mediante embudo de adición (la mezcla se vuelve homogénea). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 X 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el N-óxido. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

[00321] Etapa 6: Se añadió Ac₂O (77,0 ml, 816 mmol) al N-óxido (21,0 g, 62,8 mmol) de la etapa 5. La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno en un baño de arena a 90°C y se agitó durante 100 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el exceso de anhídrido acético se separó por evaporación en el rotavapor. El aceite resultante se disolvió en DCM, y después se vertió con cuidado en una disolución helada saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el (5R)-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-

carboxilato de terc-butilo (23,6 g, 100%) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 377,1 [M+H]⁺.

[00322] Etapa 7: Se añadió LiOH-H₂O (6,577 g, 156,7 mmol) a una disolución a 0°C de (5R)-4-(7-acetoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23,6 g, 62,69 mmol) en TF:H₂O 2:1 (320 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se calentó a temperatura ambiente. El análisis de LC/MS parecía igual a las 3 horas y 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se añadió disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla. La mezcla se extrajo durante 5 min y la mayor parte del TF se separó por evaporación en el rotavapor. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 250 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M: DCM:acetato de etilo 4:1, después gradiente de DCM:acetato de etilo de 1:1 a 1:4. Una vez eluido el producto, la columna después se barrió con acetato de etilo. Después se eluyó con DCM:MeOH 30:1 el resto del producto (8,83 g). Las fracciones mezcladas se volvieron a pasar por una columna ultrarrápida Biotage 40M usando las mismas condiciones para dar otros 2,99 g, que dieron un rendimiento combinado de (5R)-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (11,82 g, 56,38% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

[00323] Etapa 8: Se añadió gota a gota una disolución de DMSO (5,45 ml, 76,8 mmol) en DCM (50 ml) mediante un embudo de adición a una disolución a -78°C de cloruro de oxalilo (3,35 ml, 38,4 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 35 min, y después se añadió lentamente una disolución de (5R)-4-(7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,17 g, 27,4 mmol) en DCM (80 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó 1 hora más a -78°C, después de lo cual se añadió trietilamina sola (18,0 ml, 129 mmol) a la mezcla. Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 30 min. Se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con DCM (3X200 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en gel de sílice (Biotage 65M): se hizo un barrido de la columna con aproximadamente 800 ml de DCM:EtOAc 4:1, y después con gradiente de DCM:acetato de etilo 1:1 hasta elución del producto, después el producto se eluyó con DCM:EtOAc 1:4 para dar el (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 82,3% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. La espuma se concentró (3 X) en DCM/hexanos, lo cual dio una espuma marrón muy claro. HPLC >95% de área. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

[00324] Etapa 9: Se añadieron trietilamina (4,33 ml, 31,1 mmol; desgasificada con nitrógeno 30 min antes de usar) y ácido fórmico (1,36 ml, 36,1 mmol; desgasificado con nitrógeno 30 min antes de usar) a una disolución de (R)-4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (9,75 g, 29,3 mmol) en DCM (210 ml; desgasificado con nitrógeno 30 min antes de usar). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió un catalizador de Ru (0,0933 g, 0,147 mmol). La reacción se agitó con presión de nitrógeno positiva durante la noche (18 horas). La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó con alto vacío. El material impuro se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M cargada con barrido de 500 ml de DCM:acetato de etilo 1:1, después DCM:acetato de etilo 1:4 hasta el producto (2ª mancha), después gradiente hasta acetato de etilo solo, y después con DCM:MeOH 25:1 eluyó el resto del producto. Las fracciones se combinaron y concentraron en un rotavapor. El residuo se volvió a concentrar de DCM/hexanos para dar una mezcla de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (principal) y 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (minoritario) (9,35 g, 95,3% de rendimiento) en forma de una espuma beige. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. La RMN ¹H (CDCl₃) mostró 88% de e.d. por integración del carbinolmetino.

[00325] Etapa 10: Se añadió cloruro de 4-nitrobenzoilo (4,27 g, 23,0 mmol) a una disolución a 0°C de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 20,9 mmol) y trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) en DCM (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se añadió disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó 10 min, y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se pasó por una columna ultrarrápida Biotage 65M (carga del producto bruto hexanos:acetato de etilo 3:1, después con hexanos:acetato de etilo 2:1 eluyeron el 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y algunas fracciones mixtas). Después el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se eluyó usando hexanos:acetato de etilo 1:2. Las fracciones con producto se concentraron en un rotavapor para dar el 4-((SR,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (8,55 g, 84,5% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. La RMN ¹H (CDCl₃) muestra un solo diastereoisómero. Las fracciones con el otro diastereoisómero se concentraron por evaporación en rotavapor para dar el 4-((5R,7S)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,356 g, 3,52% de rendimiento) en forma de una espuma marrón. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

[00326] Etapa 11: Se añadió LiOH-H₂O (0,499 g, 11,9 mmol) a una disolución a 0°C de 4-((5R,7R)-5-metil-7-(4-nitrobenzoiloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 4,76 mmol) en TF:H₂O 2:1 (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El TF se separó por evaporación en el rotavapor, se añadió disolución saturada de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron (1 X) con disolución saturada de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,59 g, 100,0% de rendimiento) en forma de una espuma amarilla. La HPLC después de tratamiento dio >98% de área puro. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. El 4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó usando un procedimiento análogo.

[00327] Etapa 12: Se añadió HCl/dioxano 4 M (11,2 ml, 44,9 mmol) a una disolución de 4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,79 mmol) en dioxano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche (20 horas). La mezcla se concentró hasta sequedad y se secó en una línea de alto vacío. El producto bruto se suspendió en éter, se trató con ultrasonidos y se agitó durante 5 min. Los sólidos se aislaron por filtración a través de un embudo de filtro sinterizado mediano con presión de nitrógeno, se aclaró con éter, se secó con presión de nitrógeno y se secó más con una línea de alto vacío para dar el diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,440 g, 79,8% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 235. El diclorhidrato de (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol se preparó usando un procedimiento análogo.

[00328] Etapa 13: Se disolvieron/suspendieron 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 ml) y se trataron con NaOMe (537 mg, 9,94 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas hasta completarse de acuerdo con el análisis de TLC del producto bruto. La reacción se vertió en agua helada (700 ml; emulsión blanca) y se neutralizó por adición de disolución de HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 X), salmuera (1 X), se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite amarillo. El residuo se cargó en un filtro sinterizado grande con gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1 hasta que se recogieron el material de partida/olefina. Después el tapón se eluyó con hexanos:acetato de etilo 1:1 hasta que eluyó completamente el producto deseado puro. Las fracciones puras concentradas dieron el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (39,4 g, 92%).

[00329] Etapa 14: Se disolvió el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) y se trató con TEA (64,0 ml, 459 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se trató lentamente con MsCl (15,6 ml, 202 mmol), y después se dejó agitar durante 30 min hasta completarse de acuerdo con el análisis de TLC. La disolución se repartió con disolución de HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron otra vez con disolución de HCl 1 M, se separaron, se lavaron con disolución diluida de NaHCO₃, y se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite naranja. El residuo se cargó en un filtro sinterizado grande con un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo 9:1 dando el producto puro deseado de acuerdo con el análisis de TLC. Las fracciones puras concentradas dieron el 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo en forma de un aceite incoloro (30,8 g, 85%). Este 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) se añadió como una disolución en TF (1,35 ml) a una disolución agitada de i-PrNH₂ (217 µl, 2,54 mmol) en TF (5,0 ml) a 0°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche hasta completarse de acuerdo con el análisis de LCMS. Se añadió Boc₂O (584 µl, 2,54 mmol) a la amina con agitación mediante una pipeta. La reacción se dejó agitar durante la noche hasta completarse de acuerdo con el análisis de LCMS y TLC de la mezcla. La disolución se concentró a vacío para dar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (854 mg, 94%). LC/MS (APCI+) m/z 256,1 [M-Boc]⁺.

[00330] Etapa 15: Se disolvió el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (133 g, 374 mmol) en TF (1,0 litro) y se trató con KOTMS (56,0 g, 392 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto bruto. La mezcla se concentró a vacío para dar una espuma húmeda, que se dejó secar a vacío durante la noche para proporcionar el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio en forma de un sólido blanco (148,7 g, 105%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 [M-Boc-K]⁺.

[00331] Etapa 16: Se disolvió el 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (77,2 g, 203 mmol) en TF (515 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (26,3 ml, 213 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 3 horas para formar el anhídrido mixto. Se disolvió la (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (46,1 g, 260 mmol) en TF (600 ml) y se enfrió a -78°C en un matraz de separado. La disolución se trató con n-BuLi (102 ml de una disolución 2,50 M en hexanos, 254 mmol) y se dejó agitar durante 1 hora. La disolución del anhídrido preparado se añadió a Li-oxazolidinona en agitación mediante una cánula, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó por adición de disolución saturada de cloruro amónico, después se repartió entre más agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo varias veces, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó/separó (diastereoisómeros) por cromatografía (gel de sílice eluida con hexanos:acetato de etilo 4:1) para proporcionar los diastereoisómeros completamente separados en forma de aceites viscosos: (R)-3-(S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-

butilo (12,16 g, 24% basado en la ½ del racemato del ácido) y (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (39,14 g, 77% basado en la ½ del racemato del ácido). LC/MS (APCI+) m/z 401,2 [M-Boc]⁺.

5 **[00332] Etapa 17:** Se añadió LiOH-H₂O (168 mg, 4,00 mmol) a una disolución en agitación de TF (30 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (658 µl de una disolución al 35% en peso en agua, 8,00 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se añadió gota a gota el (S)-3-((S)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol) mediante un embudo de adición como
10 una disolución en TF (15 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto puro. La reacción se enfrió a 0°C, y después se trató con disolución de Na₂SO₃ 1 M (9,00 ml) mediante un embudo de adición a lo largo de un periodo de 10 min. Después de completarse la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró para separar el TF y después se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó dos veces con
15 acetato de etilo (se descartó). La capa acuosa se repartió con acetato de etilo, después se trató gota a gota con agitación con HCl 1 M hasta alcanzar pH 2-3. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto, un aceite incoloro, se secó con alto vacío durante 1 hora para proporcionar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite/espuma viscosa (685 mg,
20 100%). LC/MS (APCI+) m/z 242,1 [M-Boc]⁺.

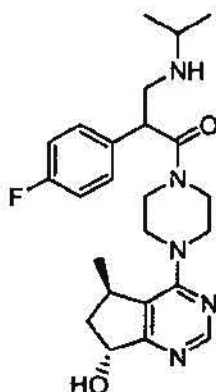
[00333] Etapa 18: Una disolución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (2,92 g, 9,51 mmol) y ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (3,25 g, 9,51 mmol) en DCM (40 ml) y DIEA (5,0 ml, 28,7 mmol) se agitó a temperatura
25 ambiente durante 10 min. Se añadió HBTU (3,61 g, 9,51 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (6 X 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, eluida con EtOAc-DCM/MeOH (20:1) para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (3,68 g, 69%). LC/MS (APCI+)
30 m/z 558,2 [M+H]⁺.

[00334] Etapa 19: El (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (2,50 g, 4,48 mmol) se disolvió en dioxano (22,4 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (22,4 ml, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. La disolución resultante se dejó
35 agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS del producto bruto. La disolución se concentró a vacío para dar un gel que se disolvió en una cantidad mínima de metanol (10 ml). La disolución se transfirió mediante pipeta a éter agitado (300 ml) para proporcionar un precipitado blanco del producto deseado. Se había añadido aproximadamente la mitad cuando el precipitado blanco se fundió en un gel amarillo. El material se concentró a vacío para proporcionar un gel amarillo que se dejó reposar a presión reducida durante la
40 noche para dar el diclorhidrato de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona en forma de un polvo amarillo claro (2,14 g, 90%).

[00335] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, J = 8:4 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-
45 5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,89-3,19 (m, 11H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 0,98-0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 15

50 **[00336]**



65

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

5 **[00337]** RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 12H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 442.

Ejemplo 16

10 **[00338]**



15 2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[00339] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 9H), 5,37-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,20-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 550.

20 **Ejemplo 17**

[00340]



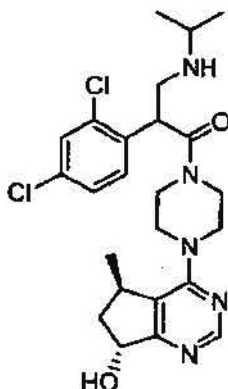
25

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

30 **[00341]** RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,84 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,68-8,54 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,28-5,22 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 507.

Ejemplo 18

[00342]



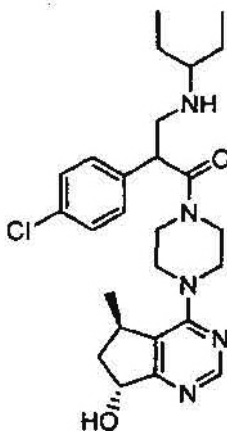
5 2-(2,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[00343] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,41-8,38 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 1H), 4,18-3,10 (m, 13H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 492.

Ejemplo 19

[00344]

15

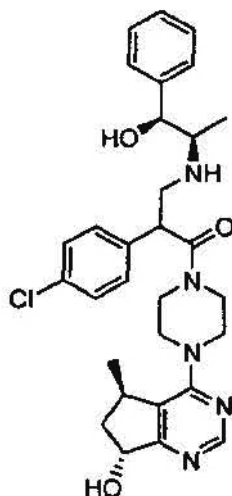


20 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pentan-3-ilamino)-1-propanona

[00345] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39-8,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,22-7,20 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 4H), 1,12-0,95 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 6H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 486.

25 Ejemplo 20

[00346]



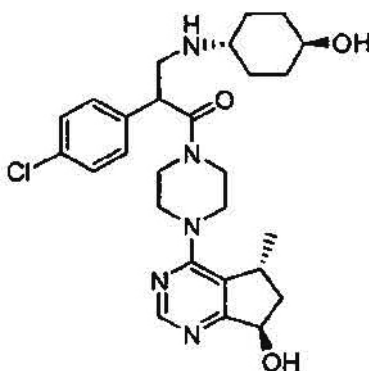
2-(4-clorofenil)-3-((1S,2R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona

5

[00347] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,25-3,00 (m, 14H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 460.

10 Ejemplo 21

[00348]



15

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

[00349] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,30 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,20-3,05 (m, 12H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,80-1,10 (m, 9H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 514.

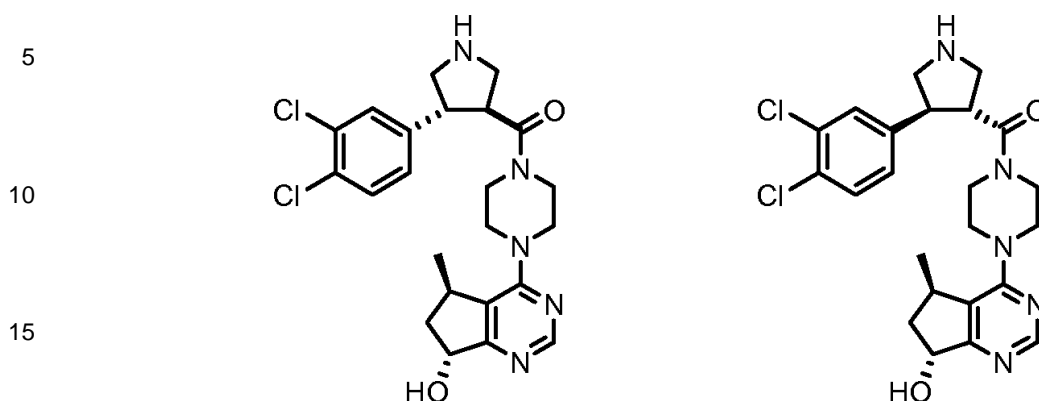
20

Ejemplo 22

[0350]

25

30



((3S, 4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-il)(4-((5R, 7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-il)metanona y ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-il)metanona

25 **[0351] Etapa 1:** se añadió TFA (0,2 ml, 2,63 mmol) a una solución de 3-(3,4-diclorofenil)acrilato de (E)-metilo (2,6 g, 11,7 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió gota a gota bencilmetoxitrimetilsilanil metilamina (6,0 ml, 23,5 mmol) mientras se mantenía la temperatura entre -5°C y +5°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en éter y se trató con HCl 1N. La mezcla se removió para agitarse, y se formó una solución de tres capas. Se recogieron las dos capas inferiores y se basificaron con NaOH 2N hasta un pH de 14, se extrajeron con CHCl₃ (3 X 100 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con hexano/acetato de etilo (4:1) para dar 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo (4,2 g, 99%) (LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 364,2; Rt: 2,63 min).

35 **[0352] Etapa 2:** se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,5 ml, 13,9 mmol) a una solución de 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S, 4R)-metilo (4,20 g, 11,5 mmol) en DCE (50 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a vacío a 65°C durante 1 hora. Se añadió MeOH (50 ml) al residuo y se calentó a reflujo durante 1 hora. El MeOH se eliminó. El sólido se redisolvió en CHCl₃ y se trató con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se separó y se extrajo con CHCl₃ (2 X 30 ml). La fase orgánica se combinó y se secó. El disolvente se eliminó para dar 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S, 4R)-metilo (3,1 g, 98%). (LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 274,1; Rt: 2,25 min.).

45 **[0353] Etapa 3:** se añadió anhídrido de Boc (3,0 g, 13,7 mmol) a una solución de 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de (3S, 4R)-metilo (3,10 g, 11,3 mmol) en TF (100 ml) y TEA (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con hexano/acetato de etilo (8:1) para dar 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de (3S, 4R)-1-terc-butil-3-metilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 274,1; Rt: 4,17 min). Se volvió a disolver 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de (3S, 4R)-1-terc-butil-3-metilo en MeOH (50 ml), y se añadió LiOH (3M, 10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió HCl 2 N (15 ml) a la mezcla. Se eliminó el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con DCM/MeOH (40:1-10:1) para dar ácido (3S, 4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico (1,95 g). (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 260,1; Rt: 3,67 min.)

55 **[0354] Etapa 4:** se añadió HBTU (37 mg, 0,098mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-(piperazina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (35 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico saturado (5 X 50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 3-(3,4-diclorofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 576,1; Rt: 2,90 min). El producto se trató con HCl 4 N en dioxano para dar 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidina-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-il)metanona como la sal de HCl (30 mg, 64%).

65 **[0355]** Se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,44-8,10 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ +476.

Ejemplo 23

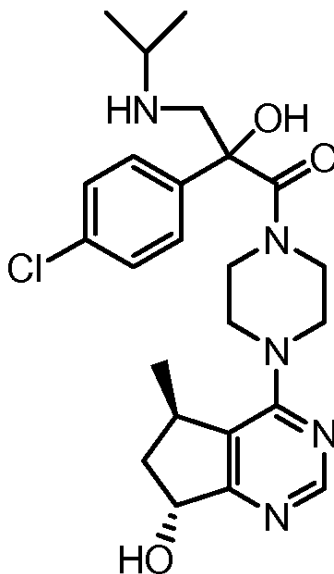
[0356]

5

10

15

20



25 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[0357] Etapas 1: Se añadió MCPBA (35 g, 77%, 156 mmol) a una solución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (20 g, 102 mmol) en CHCl_3 (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% NaHCO_3 al 10% y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con hexano/acetato de etilo (9:1) para dar 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo. Se añadieron 2-(4-clorofenil)oxirano-2-carboxilato de metilo (2 g, 9,4 mmol) y etanol (10 ml) e isopropilamina (1 ml, 11,7 mmol) a una bomba de alta presión de 50 ml. La mezcla se calentó hasta 90°C durante 12 horas en la bomba. Después de enfriar, se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y TEA (2 ml). Se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4 g, 23,0 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en TF (20 ml). Se añadió LiOH (3M, 14 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con HCl 2 N (21 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanoico. LCMS (APCI+) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+ 258,1$; Rf: 3,66 min.

[0358] Etapas 2: se añadió HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y ácido 3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanoico (35 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluido con DCM/MeOH (40:1). El producto resultante se trató con HCl (4 M, 2 ml) para dar 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona como la sal HCl (22 mg, 48%).

[0359] ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8,35-8,34 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 4H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,18-3,00 (m, 12H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 474$.

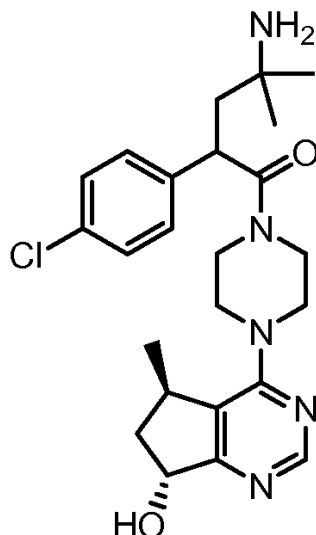
Ejemplo 24

55

[0360]

60

65

5
10
15

20 4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona

[0361] Etapa 1: se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (33,68 ml, 225,2 mmol) a una solución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (36,9 g, 187,7 mmol) y 2-nitropropano (20,23 ml, 225,2 mmol) en CH₃CN (500 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se
25 concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna (20% EtOAc/hexanos) para dar 2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo (52,9 g, rendimiento del 98,66%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31-7,29 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 1H), 2,87-2,81 (dd, 1H), 2,39-2,34 (dd, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

30 **[0362] Etapa 2:** se trató polvo de Zn (128 g, 1,960 mol) con una solución de 2-(4-clorofenil)-4-metil-4-nitropentanoato de metilo (28 g, 98,0 mmol) disuelto en etanol (490 ml). Se añadió lentamente HCl concentrado (26,9 ml, 323 mmol), y después la reacción se calentó hasta 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de SiO₂ y de celite. La almohadilla de filtro se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol y después se trató con agua. Precipitó 3-(4-clorofenil)-5,5-
35 dimetilpirrolidin-2-ona de la solución y se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó al aire, (11,2 g, rendimiento 51%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

[0363] Etapa 3: se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (36 ml, 36 mmol) a una solución agitada de 3-(4-clorofenil)-
40 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (6,7 g, 30 mmol) en TF (200 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (7,6 ml, 33 mmol) en TF (30 ml) en una sola vez. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una solución de HCl 0,5 M y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La
45 capa orgánica combinada se lavó con agua, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto casi puro (exceso de Boc₂O) como un aceite incoloro. La cromatografía en columna (20% EtOAc/hexanos) produjo 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ + 224,1; Rt: 3,68 min. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,32-7,30 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,53 (s, 3H).

50 **[0364] Etapa 4:** se añadió hidrato de hidróxido de litio (6,44 ml, 232 mmol) a una solución agitada de 4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 23,2 mmol) en TF/MeOH/H₂O (30 mL/30 mL/30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La
55 mezcla se recogió en agua (200 ml), se lavó con EtOAc (100 ml), se acidificó con HCl concentrado y se extrajo en EtOAc (2 X 200 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se eliminó el HCl residual por evaporación a partir de tolueno para producir ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (5,0 g, rendimiento del 63,2%) como un sólido blanco. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ +242,0; Rt: 2,8 min.

[0365] Etapa 5: se añadió HBTU (37 mg, 0,098mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R, 7R) -5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)-4-metilpentanoico (33 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con
60 solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 X 50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto. El producto se trató con HCl para dar 4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona como la sal HCl (22 mg, 49%).

65 **[0366]** ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,40-8,37 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,12-

4,09 (m, 1H), 4,6-3,18 (m, 9H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,26-1,09 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI +) [M + H] +458.

Ejemplo 25

5

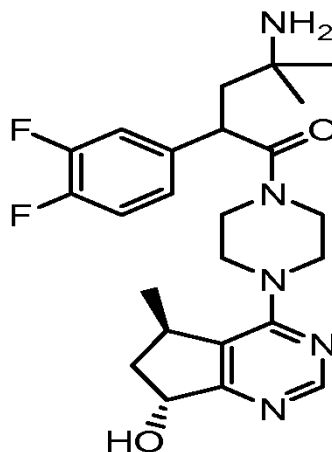
[0367]

10

15

20

25



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

30 [0368] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,40 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,19-3,22 (m, 10H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,24-1,98 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,26-1,9 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H] + 460.

Ejemplo 26

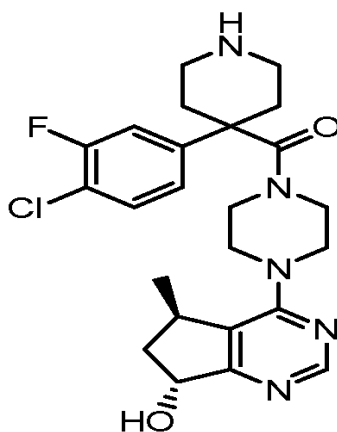
35

[0369]

40

45

50



55

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

60 [0370] Etapa 1: Se añadió KCN (1,25 g, 19,2 mmol) a una solución de 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno (3,90 g, 17,5 mmol) en DMSO (60 ml). Se añadieron varios mililitros de H₂O para ayudar a disolver el KCN. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se pasó sobre sílice (Biotage 40M, 9:1 a 4:1 hex:EtOAc) para producir 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetronitrilo (1,81 g, rendimiento del 61,2%) como un sólido amarillo cristalino.

65 [0371] Etapa 2: Se añadió NaH al 60% (1,07 g, 26,7 mmol) en 2 porciones a una solución a 0°C de 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acetronitrilo (1,81 g, 10,7 mmol) y 15-corona-5 (0,235 g, 1,07 mmol) en DMF (45 ml). La mezcla de

reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 0°C. Se añadió NaI (1,60 g, 10,7 mmol), y a continuación se añadió una solución de de bis(2-cloroetil) carbamato de terc-butilo recién preparada (2,58 g, 10,7 mmol) en DMF (10 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (19 horas). La mezcla de

5

reacción se vertió en NH₄Cl saturado con hielo, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se pasó sobre sílice (Biotage 40L, 9:1 hex:EtOAc hasta que el producto se eluyó, a continuación, 6:1 hex:EtOAc para eluir el producto) para dar el 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,96 g, rendimiento del 54,2%) como un aceite de color

amarillo. LC/MS (APCI+) m/z 239 [M-Boc+H]⁺.

10

[0372] Etapa 3: se disolvió 4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,96 g, 5,785 mmol) en HCl concentrado (48,21 ml, 578,5 mmol), se calentó hasta reflujo, y después se agitó durante el fin de semana (aproximadamente 60 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se transfirió a un embudo de decantación, y se lavó con éter. La capa acuosa se concentró en un evaporador rotatorio y se secó en una línea de alto vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en NaOH al 10% (9,255 g, 23,14 mmol), se añadió dioxano (40 ml), seguido por la adición de Boc₂O (1,326 g, 6,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas). La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó con KHSO₄ sólido, y después se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron en una línea de alto vacío para dar ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-

15

20

4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidina-4-carboxílico (0,910 g, rendimiento del 43,96%) como una espuma. LC/MS (APCI-) m/z 713 [2M-H]⁻.

[0373] Etapa 4: Se disolvieron diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (35,0 mg, 0,114 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidina-4-carboxílico (40,8 mg, 0,114 mmol) en DCM (1,1 ml) y se trataron con DIEA (0,0595 ml, 0,342 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó homogeneizar antes de añadir HBTU (47,5 mg, 0,125 mmol) en una vez. La reacción se dejó en agitación durante cuatro horas hasta la finalización mediante análisis de LCMS del producto bruto. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución diluida de NaHCO₃, se lavó con agua, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, y se separó. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice eluido con 5% de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el (4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (15,0 mg, rendimiento 22,9%) como un aceite de color amarillo pálido. MS (APCI +) [M+H]⁺ 574; Rf: 2,92.

25

30

35

[0374] Etapa 5: Se disolvió el (4-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-(1-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-4-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (15,0 mg, 0,0261 mmol) en dioxano (131 µL) y se trató con HCl 4M (0,131 ml, 0,523 mmol) en dioxano. La mezcla se dejó agitar durante la noche para proporcionar el producto puro en forma de un precipitado de gel. El disolvente se eliminó a presión reducida, y la espuma se trituró con éter (sonicado) para dar una suspensión blanca. El éter se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el diclorhidrato de (4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona puro (12,0 mg, rendimiento 84,0%) como un polvo blanco. Rf: 1,96.

40

[0375] ¹H RMN (D₂O 400 MHz) δ 8,36 (m, 1H), 7,25-7,00 (m, 3H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,00-3,00 (m, 14H), 2,50- 2,38 (m, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 474.

45

Ejemplo 27

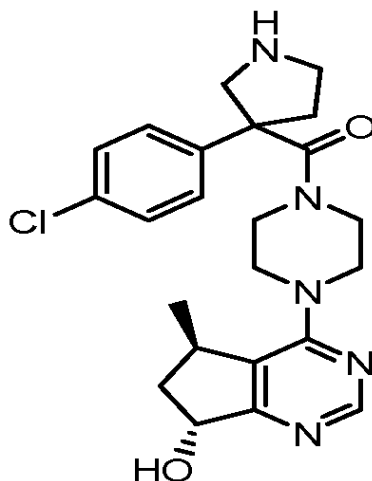
[0376]

50

55

60

65



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

[0377] Etapa 1: Se añadió TFA (0,34 ml, 4,41 mmol) a una solución de N-(metoximetil)(fenil)-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (3,9 g, 19,8 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió bencilmtoxitrimetilsilanil metilamina (10,5 ml, 41 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en éter y se trató con HCl 1N. La mezcla se agitó, y la capa acuosa se separó y se basificó con NaOH 2N hasta un pH de 14. La capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 X 100 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con hexanos/acetato de etilo (10:1) para dar 1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (LCMS (APCI +) [M-Boc+H]⁺330,2; Rt: 2,46 min).

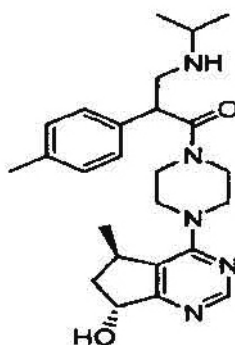
[0378] Etapa 2: Se añadió 1-Cloroetilformiato (1,0 ml, 9,27 mmol) a una solución de 1-bencil-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (3,05 g, 9,25 mmol) en tolueno (40 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con MeOH (20 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se eliminó el disolvente, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). El residuo se lavó con NaOH 1N (50 ml) y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con EtOAc-DCM/MeOH (10:1). El 3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo resultante (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240,1; Rt: 2,06 min) se disolvió en DCM (20 ml) y TEA (1 ml). A continuación, se trató con anhídrido de Boc (1 g, 4,58 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se eliminó el disolvente, y el 3-(4-clorofenil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil-3-metilo (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 240,1; Rt: 3,78 min) se disolvió en TF (50 ml). Se añadió LiOH (3M, 6 ml) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl 2 N (9 ml). El disolvente se eliminó y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con Hex/EtOAc (4:1)-DCM/MeOH (20:1) para dar el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 224,1; Rt: 2,90 min.

[0379] Etapa 3: se añadió HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una solución de diclorhidrato de (5R, 7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (32 mg, 0,098 mmol) en DCM (5 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se eliminó el disolvente, y el residuo se sometió a cromatografía en columna, se eluyó con acetato de etilo-DCM/MeOH (20:1). El producto se trató con HCl (4 M, 2 ml) en DCM (5 ml) para dar (3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona como la sal de HCl (35 mg, 81%).

[0380] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,39-8,37 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27-7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,28-5,24 (m, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,08-2,98 (m, 12H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,20-0,95 (m, 7H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 442.

Ejemplo 28

40

[00381]

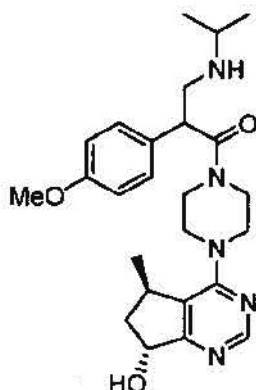
[00382] 1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-p-tolilpropan-1-ona

[00382] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,19-3,00 (m, 12H), 2,24-2,15 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 6H), 1,08-0,95 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 438.

50

Ejemplo 29

[00383]



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

[00384] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,38 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,95-6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 15H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,30-0,95 (m, 9H). MS(APCI+) [M+H]⁺ 454.

Ejemplo 30

[00385]

15



20 3-(etilamino)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona

[00386] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 5,28-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-2,95 (m, 13H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 3H), 1,04-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 428.

25 Ejemplo 31

[00387]



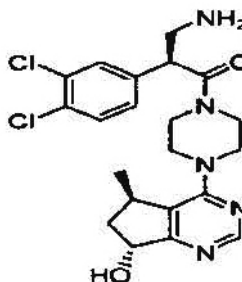
2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metilamino)-1-propanona

5

[00388] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,20-3,00 (m, 11H), 2,62 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,17-1,14 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 414.

10 Ejemplo 32

[00389]



15

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

[00390] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40-8,39 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,19-7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,15-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,30-0,98 (m, 3H), MS (APCI+) [M+H]⁺ 450.

Ejemplo 33

25 **[00391]**



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

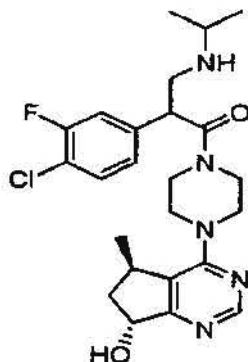
il)piperazin-1-il)-1-propanona

[00392] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,16-8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,02-7,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,02-4,95 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,98-3,00 (m, 11H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,05-0,70 (m, 6H), 0,35-0,33 (m, 2H), 0,02-0,00 (m, 2H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 470.

Ejemplo 34

[00393]

10



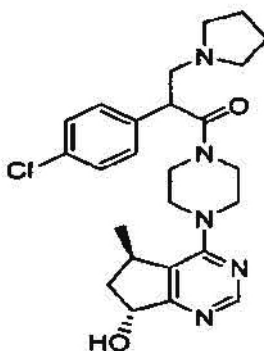
2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

15

[00394] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,40 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,16-7,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,20-3,65 (m, 4H), 3,60-3,20 (m, 7H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 6H), 1,08-0,96 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 476.

20 Ejemplo 35

[00395]



25

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

[00396] **Etapa 1:** Se diluyó el 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (500 mg, 2,54 mmol) en TF (6,0 ml) y se trató con pirrolidina (233 μl, 2,80 mmol) a 0°C. Después de 1 hora, el análisis de LCMS del producto bruto indicaba que la reacción se había completado (LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 268,1; Rf: 2,13 min). La disolución se trató con agua (2,0 ml) y LiOH-H₂O (320 mg, 7,63 mmol), respectivamente, y la reacción se dejó agitar durante la noche hasta que se había completado de acuerdo con el análisis de LCMS. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó otra vez con acetato de etilo y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se trató con disolución de HCl 3 N en exceso (3,82 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa separada se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (en forma de una sal de HCl-3LiCl) en forma de un sólido blanco (1,15 g). MS (APCI+) [M+H]⁺ 254,1; Rf: 1,30 min.

[00397] *Etapa 2:* Se añadió HBTU (37 mg, 0,098 mmol) a una disolución de diclorhidrato del (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 0,098 mmol) y complejo de hidrocioruro del ácido 2-(4-clorofenil)-3-(pirrolidin-1-il)propanoico-3LiCl (83 mg) en DCM (4 ml) y TEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el disolvente y el residuo se sometió a cromatografía en columna, eluida con EtOAc-DCM/ MeOH (10:1). El producto se trató con HCl para proporcionar la 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)-1-propanona en forma de la sal de HCl (12 mg, 26%).

[00398] RMN ¹H (D₂O, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11- 4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 470.

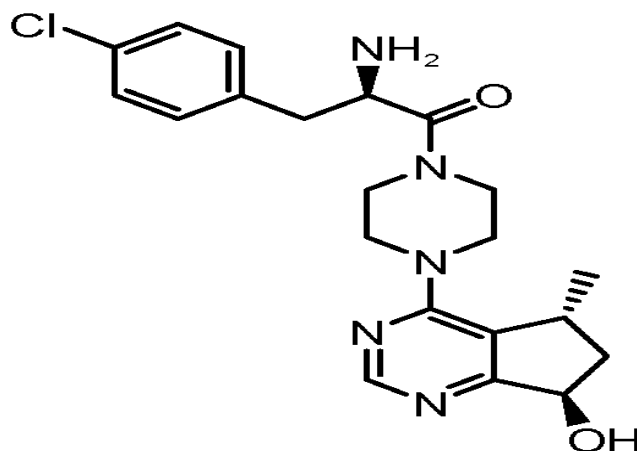
Ejemplo 36

15 **[00399]**

20

25

30



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

35

[0400] MS (APCI+) [M+H]⁺ 416.

Ejemplo 37

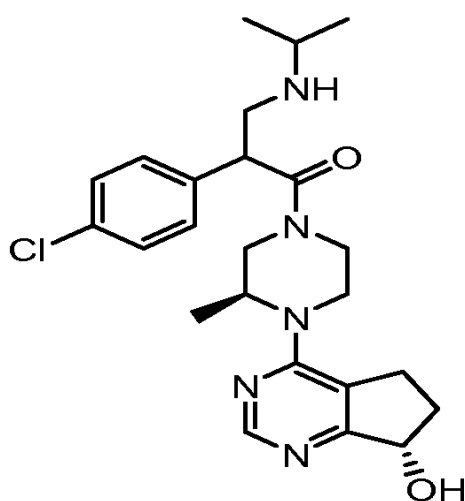
40 **[0401]**

45

50

55

60



2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[0402] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,10-8,00 (m, 1H), 7,10-6,85 (m, 2H), 6,80-6,70 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,00-2,50 (m, 12H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,90-0,70 (m, 9H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 458.

65

Ejemplo 38

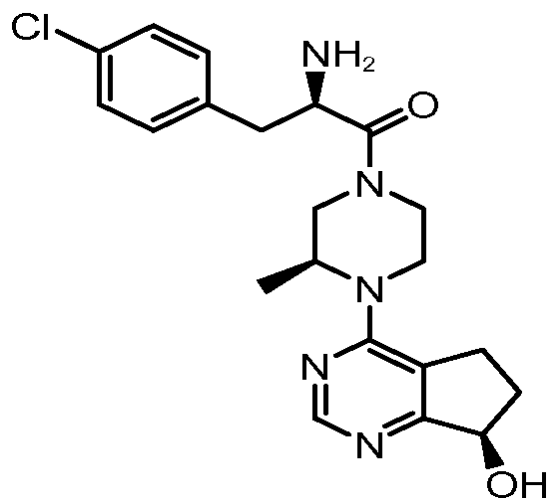
[0403]

5

10

15

20



(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

25 [0404] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,50-8,40 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 4H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺416.

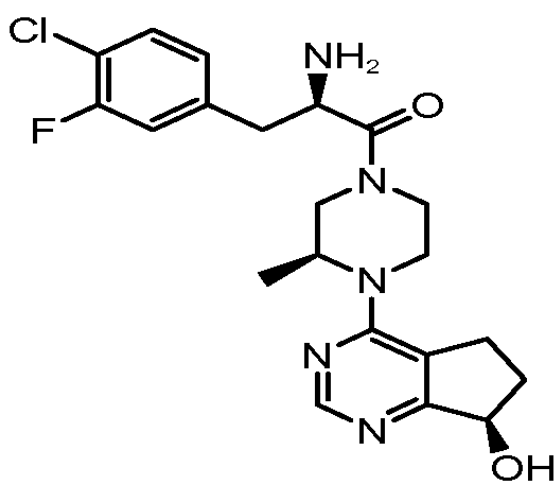
Ejemplo 39

30 [0405]

35

40

45



50 (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona

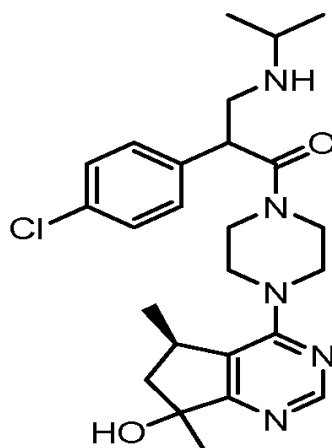
[0406] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) 8,55-8,40 (m, 1H), 7,40-6,90 (m, 3H), 5,25-5,10 (m, 1H), 4,00-2,90 (m, 14H), 2,52-2,40 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 434.

55 Ejemplo 40

[0407]

60

65



5

10

15

20 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona

[0408] Etapa 1: Se añadió una solución de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,120 mmol) en TF (4 ml) a una solución 1,5 M de metil litio en dietil éter (0,088 ml, 0,132 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y se inactivó mediante solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g) eluido por EtOAc para dar el 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanquecino (29 mg, 69%). LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 349,1; Rt: 2,49 min.

30 [0409] Etapa 2: Se añadió una solución de 4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0,080 mmol) en DCM (6 ml) a una solución de HCl 4,0 M en dioxano (1,4 ml, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución de HCl 4,0 M en dioxano (1,4 ml, 5,63 mmol) de una botella diferente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar diclorhidrato de (5R)-5,7-dimetil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol. Se añadió DIPEA (41,5 mg, 0,321 mmol) a una suspensión de este diclorhidrato de (5R)-5,7-dimetil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (25,8 mg, 0,0803 mmol), ácido 3-(terc-butoxicarbonil (isopropil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (32,9 mg, 0,0964 mmol), y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (36,6 mg, 0,0964 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante un cartucho de sílice (5,0 g) eluido por EtOAc para dar el 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (46 mg, 100%) como un gel. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 472,2; Rt: 3,51 min.

45 [0410] Etapa 3: Se añadió una solución de 2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (46 mg, 0,080 mmol) en DCM (6 ml) a una solución de HCl 4,0 M en dioxano (1,4 ml, 5,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío para dar el diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona (49 mg, 100%) como una mezcla de diastereómeros. Rt: 2,05 y 2,18 min.

50

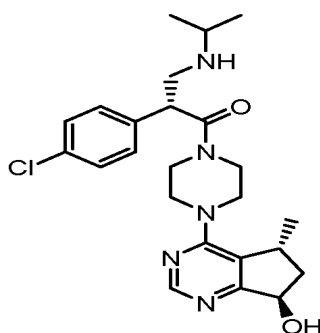
[0411] LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 472.

Ejemplo 41

55 [0412]

60

65



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

[0413] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23-7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-5,25 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,09-3,90 (m, 2H), 3,82-3,10 (m, 10H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,20-1,18 (m, 6H), 1,3-1,1 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 458.

Ejemplo 42

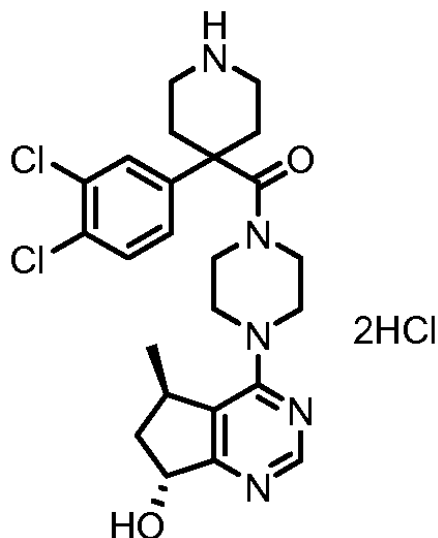
10 **[0414]**

15

20

25

30



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

35

[0415] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,36 (m, 1H), 7,25-7,00 (m, 3H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,00-3,00 (m, 14H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,26-2,00 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 490.

Ejemplo 43

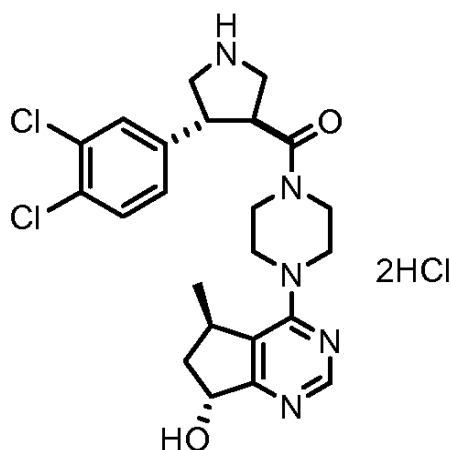
40

[0416]

45

50

55



60

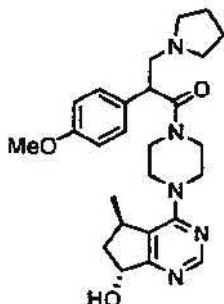
Diclorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona

[0417] ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8,44-8,10 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 11H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,08-1,00 (m, 3H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 476.

65

Ejemplo 44

[00418]



5

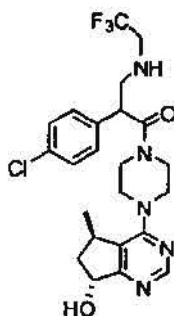
1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-3-(pirrolidin-1-il)-1-propanona

- 10 [00419] RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 5,11- 4,98 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,80-3,00 (m, 10H), 2,20-1,90 (m, 7H), 1,32-1,20 (m, 3H), 1,12-1,08 (m, 4H). MS (APCI+) [M+H]⁺ 466.

Ejemplo 45

15

[00420]



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

[00421] Etapa 1: Una disolución de ácido 2-(4-clorofenil)acético (20,0 g, 117 mmol) en metanol seco (235 ml) se trató con 5 gotas de H₂SO₄ concentrado (cat.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche hasta completarse, y después se concentró a vacío hasta aproximadamente 40 ml. El concentrado se repartió entre éter y disolución semisaturada de NaHCO₃. La parte acuosa se volvió a extraer una vez con éter, y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El material se puso con alto vacío durante 1 hora para proporcionar el 2-(4-clorofenil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (19,8 g, 92%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (2, 2H).

[00422] Etapa 2: Se añadió n-BuLi (1,60 M en hexanos, 35,6 ml, 56,9 mmol) a una disolución a 0°C de diisopropilamina (8,35 ml, 59,6 mmol) en TF (200 ml). La mezcla se dejó agitar a 0°C durante 30 min, y después se enfrió a -78°C. Se añadió una disolución de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (10,0 g, 54,2 mmol) en TF (10 ml) a la disolución de LDA a -78°C mediante jeringuilla, la cual después se agitó durante 45 min. Se añadió bromoacetato de terc-butilo solo (9,60 ml, 65,0 mmol) mediante jeringuilla y la reacción se agitó durante 15 min a -78°C. Se retiró el baño y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar 5 horas adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl, y el o los disolventes se separaron a vacío. La mezcla aceitosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó en gel de sílice (hexanos:EtOAc 95:5) para proporcionar el 2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo y 1-mentilo en forma de un aceite amarillo pálido (14,3 g,

88%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (dd, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 16,4, 9,6 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 16,8, 6,0 Hz, 1H), 1,40 (m, 3H).

[00423] Etapa 3: Una disolución de 2-(4-clorofenil)succinato de 4-terc-butilo y 1-metilo (14,3 g, 47,7 mmol) en DCM (75 ml) se trató con TFA solo (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 horas hasta completarse, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío durante la noche para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en tolueno (160 ml), se enfrió a 0°C, y se trató sucesivamente con azida de difenilfosforilo (11,2 ml, 52,1 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 94,7 mmol). La mezcla de reacción (homogénea) se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas hasta completarse. La disolución se inactivó con disolución de ácido cítrico al 1% y se extrajo con EtOAc (3 X). La parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite marrón claro. La azida bruta se disolvió en terc-butanol (160 ml), se trató con SnCl₄ solo (disolución 1,0 M, 2,37 ml, 2,37 mmol), y se calentó con cuidado a 90°C con evolución de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 2,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se inactivó con disolución saturada de NaHCO₃ y después se concentró. La mezcla aceitosa se extrajo con EtOAc (3 X), y la parte orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para proporcionar el 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un aceite amarillo pálido (11,7 g, 79%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,86 (s ancho, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

[00424] Etapa 4: Una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (451 mg, 1,44 mmol) en dioxano (6,0 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (aproximadamente 6,0 ml, 23,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas hasta completarse, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con éter para proporcionar un precipitado. La suspensión se filtró en atmósfera de nitrógeno para proporcionar un sólido blanco, el cual se lavó con éter. El sólido se secó a vacío para proporcionar el hidrocloreto del 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo en forma de un sólido blanco (321 mg, 89%). LCMS (APCI+) *m/z* 214,0 [M+H]⁺.

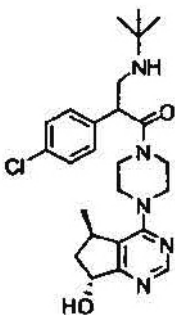
[00425] Etapa 5: Una disolución del hidrocloreto de 3-amino-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (215 mg, 0,86 mmol) en TF:DMF 1:1 (3,0 ml) se trató con DIEA (389 µl, 2,23 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla triflato de trifluoroetilo (299 mg, 1,29 mmol) y la reacción se agitó durante 20 horas hasta completarse. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y disolución diluida de NaHCO₃. La parte acuosa se extrajo dos veces y las partes orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X). La parte orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice eluida con hexanos:acetato de etilo 4:1, *R_f* = 0,18) para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo puro (235 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (APCI+) *m/z* 296,0 [M+H]⁺.

[00426] Etapa 6: Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de metilo (235 mg, 0,795 mmol) en TF (3,0 ml) se trató con KOTMS (153 mg, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse y la mezcla se diluyó con éter. El precipitado resultante se aisló por filtración y se puso con alto vacío durante 2 horas para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (299 mg, 118%, sales en exceso) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) *m/z* 282,0 [M+H]⁺.

[00427] Etapa 7: Una disolución de diclorhidrato de (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (30 mg, 98 µmol) y 2-(4-clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)propanoato de potasio (31,2 mg, 98 µmol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIEA (36 µl, 205 µmol) y HBTU (41 mg, 107 µmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse, y la disolución se repartió entre acetato de etilo y agua. La parte acuosa se extrajo dos veces y las partes orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua (3 X) y después salmuera, se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice eluida con acetato de etilo:MeOH 9:1) para proporcionar la base libre pura en forma de un aceite incoloro. Este material se disolvió en éter (1,0 ml), después se trató con exceso de HCl 2,0 M en éter. La suspensión se concentró a vacío para proporcionar el diclorhidrato de la 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1-propanona puro (31 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) *m/z* 498,2 [M+H]⁺.

55 Ejemplo 46

[00428]



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

5

[00429] Etapa 1: Una disolución agitada de 2-(4-clorofenil)acetato de metilo (36,7 g, 199 mmol) (del ejemplo 1, etapa 1) y paraformaldehído (6,27 g, 209 mmol) en DMSO (400 ml) se trató con metóxido sódico (537 mg, 9,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 2 horas hasta completarse y después se vertió en agua helada (700 ml) formando una emulsión blanca. La reacción inactivada se neutralizó por adición de disolución de HCl 1 M y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X) y después salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluido por pasos con hexanos:acetato de etilo de 9:1 a 1:1 para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propanoato de metilo puro (39,4 g, 92%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (m, 1H).

15

[00430] Etapa 2: Una disolución de 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propanoato de metilo (39,4 g, 184 mmol) en DCM (500 ml) se trató con trietilamina (64,0 ml, 459 mmol) y se enfrió a 0°C. La disolución se trató con cloruro de metanosulfonilo (15,6 ml, 202 mmol) lentamente y después se dejó agitar durante 30 min hasta completarse. La disolución se repartió con disolución de HCl 1 N y la parte acuosa se volvió a extraer una vez con DCM. Las partes orgánicas combinadas se lavaron otra vez con disolución de HCl 1 N, se separaron y después se lavaron con una disolución semisaturada de NaHCO₃. La parte orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluido con hexanos:acetato de etilo 9:1 para proporcionar el 2-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propanoato de metilo puro (30,8 g, 85%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

25

[00431] Etapa 3: Una disolución de 2-(4-clorofenil)acrilato de metilo (2,00 g, 10,2 mmol) en TF:etanol 1:1 (20 ml) se trató con terc-butilamina (389 μl, 2,23 mmol) a 60°C. La reacción se agitó durante 20 horas hasta completarse y el disolvente/amina en exceso se separaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con hexanos:acetato de etilo 1:1) para proporcionar el 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo puro (2,54 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (APCI+) m/z 270,0 [M+H]⁺.

30

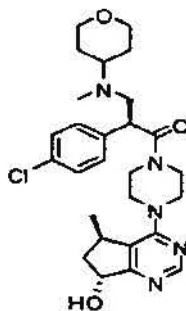
[00432] Etapa 4: Una disolución de 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo (1,00 g, 3,71 mmol) en TF (15 ml) se trató con KOTMS (555 mg, 3,89 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar 18 horas hasta completarse, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se puso con alto vacío durante 3 horas para proporcionar el 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio casi puro (1,06 g, 97%) en forma de un sólido blanco. Este material se usó sin purificar. LCMS (APCI+) m/z 256,0 [M+H]⁺.

35

[00433] Etapa 5: Una disolución de diclorhidrato del (5R,7R)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (31,7 mg, 0,103 mmol) y 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)propanoato de potasio (30,3 mg, 0,103 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con DIEA (38 μl, 0,217 mmol) y HBTU (43 mg, 114 mmol), respectivamente, a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 18 horas hasta completarse, y la disolución se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces y las capas orgánicas se combinaron. La parte orgánica se lavó con agua (3 X) y después salmuera, se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (eluida con gradientes de agua:acetonitrilo modificado con acetato amónico al 1%) para proporcionar la 3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona pura (20 mg, 41%) en forma de un sólido blanco. LCMS (APCI+) m/z 472,2 [M+H]⁺.

45

50 **Ejemplo 47****[00434]**

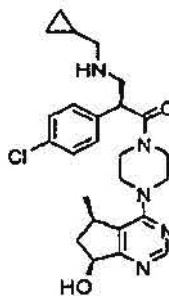


(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1-propanona

5

[00435] Se añadió formaldehído/H₂O al 37% en p/p (0,1489 ml, 2,000 mmol) a una disolución de diclorhidrato de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona (0,115 g, 0,2000 mmol) y DIEA (0,105 ml, 0,600 mmol) en DCE (1,5 ml) y TF (0,5 ml), seguido de la adición de Na(OAc)₃BH (0,08477 g, 0,4000 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se añadió 1 equivalente de Na(OAc)₃BH. La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de disolución de formaldehído y 1,5 equivalentes de Na(OAc)₃BH, y la mezcla de reacción se agitó otras 3 horas. Se añadió disolución saturada de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en sílice usando una columna Biotage 12M (carga de DCM:EtOAc 1:1 y barrido con 125 ml, después gradiente de DCM:MeOH de 25:1 a 10:1), y las fracciones con producto se concentraron. El residuo resultante se disolvió en la cantidad mínima de DCM/éter, y se añadió HCl/éter 2 M en exceso, produciendo la precipitación. La mezcla se agitó durante 5 min, después se concentró hasta sequedad y se secó a vacío. Los productos sólidos se suspendieron en éter y se aislaron por filtración a través de un papel de filtro de nailon de 20 mm con presión de nitrógeno, se aclararon con éter y se secaron a vacío para dar el diclorhidrato de la (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1-propanona (0,080 g, 68,15% de rendimiento) en forma de un polvo blanco. LCMS (APCI+) m/z 514 [M+H]⁺

Ejemplo 48

25 **[00436]**

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

30

[00437] Etapa 1: Se disolvió ciclopropilmetilcarbamato de terc-butilo (11,2g, 65,4 mmol) en TF (60 ml) y se dejó agitar a -78°C. Después se añadió en porciones BuLi (2,5 M, 28,8 ml) a lo largo de 10 min. La reacción se dejó agitar mientras se calentaba a -20°C durante 10 min, y se continuó agitando a esta temperatura durante otros 10 min. La reacción después se volvió a enfriar a -78°C y en este momento se añadió cloro(metoxi)metano (5,79 g, 72,0 mmol) mediante jeringuilla. Después, la reacción se dejó agitar durante la noche con calentamiento. Después la reacción se inactivó con HCl 1 N y se separó la capa orgánica. Después se extrajo la capa acuosa con DCM (2 X), y las partes orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El materia bruto se purificó pasando por un tapón de sílice eluyendo con Hex/EtOAc 10:1 para dar el ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (12,8 g, 91%) en forma de un líquido transparente.

40

[00438] Etapa 2: Se añadió (R)-4-bencil-3-(2-(4-clorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (2,0 g, 6,06 mmol) a un matraz en DCM (75 ml) seguido de TiCl₄ (1,38 g, 7,28 mmol) y DIEA (0,823 g, 6,37 mmol). La reacción se dejó agitar durante

de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 min a -78°C , momento en el que se añadió el ciclopropilmetil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (1,57 g, 7,28 mmol). La reacción se dejó agitar durante 5 min, y el baño a -78°C se sustituyó por un baño a 0°C . Después la reacción se dejó agitar durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de determinarse por HPLC que la reacción se había completado, la reacción se enfrió a 0°C y se inactivó por la adición lenta de disolución acuosa de NaHCO_3 mientras se agitaba durante 10 min. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se volvió a extraer (3 X EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/EtOAc de 6:1 a 2:1 para dar el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (2,70 g, 87%) en forma de un aceite marrón claro. (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 412,9; Rt: 4,42 min).

[00439] Etapa 3: Se añadió LiOH (1,41 g, 33,5 mmol) a un matraz que contenía TF (360 ml) y H_2O (120 ml), que se agitó hasta disolución. En este momento, la reacción se enfrió a 0°C con hielo y se añadió peróxido de hidrógeno (al 35% en peso, 6,52 g). Esta disolución se agitó durante 10 min, momento en el que se añadió (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(4-clorofenil)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (8,6 g, 16,8 mmol) en forma de una disolución en TF (20 ml). La reacción se agitó durante la noche con calentamiento. La reacción se inactivó por adición de disolución acuosa de Na_2SO_3 al 10% (1 ml) y disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) y se agitó durante 10 min. La reacción se concentró para separar el TF y la capa acuosa se extrajo con éter (3 X). La capa acuosa se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron para dar el producto bruto, el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico en forma de un aceite transparente (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 254,1; Rt: 3,03 min).

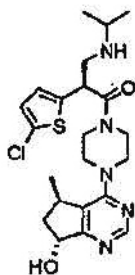
[00440] Etapa 4: Se disolvió el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico bruto (4,6 g, 13 mmol) en DCM (130 ml) y se añadió exceso de HCl 4 N. La reacción se dejó agitar durante la noche, después de lo cual se concentró. El sólido blanco resultante se recogió en EtOAc y se filtró. El sólido resultante se lavó con EtOAc (4 X) para dar el hidrocloreto del ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanoico puro (3,60 g, 95%). Este ácido (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)propanoico (0,57 g, 2,24 mmol) se disolvió en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 10:1 (50 ml) y se añadió hidróxido de tetrametilamonio pentahidrato (1,00 g) seguido de Boc_2O (0,73 g, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se inactivó por la adición de HCl 1 N. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas orgánicas y la parte acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por un tapón de sílice eluyendo con Hex a Hex/EtOAc 1:1 para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,58 g, 73%) en forma de un aceite transparente. (LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 254,0).

[00441] Etapa 5: Se combinaron el diclorhidrato del (5R,7S)-5-metil-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (0,0444 g, 0,1445 mmol) y el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-clorofenil)propanoico (0,05114 g, 0,1445 mmol) en cloruro de metileno (1,25 ml). Después se trataron con diisopropiltilamina (0,07552 ml, 0,4336 mmol), seguido de HBTU (0,05495 g, 0,1445 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con Na_2CO_3 al 10%, se diluyó con cloruro de metileno y se separó. La parte acuosa se lavó con cloruro de metileno (2 X), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El material se cromatografió en SiO_2 (Biotage 12M) y se eluyó con MeOH/MC al 4%. El material se concentró a vacío para dar el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido blanco (67,4 mg, 82%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 570,0.

[00442] Etapa 6: Se disolvió el (S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(ciclopropilmetil)carbamato de terc-butilo (0,0674 g, 0,1182 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se trató con HCl en dioxano (0,7389 ml, 2,956 mmol) (4M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se volvió a concentrar 3 veces. El residuo se volvió a suspender en MeOH (0,2 + 0,1 ml) y se añadió gota a gota a un matraz con agitación de Et_2O (10 ml). Después de agitar durante 30 min, los sólidos se filtraron, se lavaron con Et_2O , y se secaron bajo una capa de nitrógeno para dar la (S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona en forma de un sólido blanco (60,2 mg, 94%). LCMS (APCI+) [M+H]⁺ 470,2.

Ejemplo 49

60 **[00443]**



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

5

[00444] Etapa 1: Se añadió trietilamina (7,32 ml, 52,5 mmol) a una disolución de ácido 5-clorotiofeno-2-acético (8,83 g, 50,0 mmol) en éter (200 ml) a -78°C , seguido de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (6,46 ml, 52,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y después se volvió a enfriar a -78°C . Mientras tanto, una disolución de (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (9,30 g, 52,5 mmol) en TF (100 ml) en un matraz separado se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota n-butil-litio 2,5 M en hexano (22,0 ml). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y después se añadió mediante una cánula a la disolución del anhídrido mixto. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, a 0°C durante 30 min, y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió disolución saturada de NHCl (300 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (0 - 25%) para dar la (R)-4-bencil-3-(2-(5-clorotiofen-2-il)acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g, 56%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,33-7,25 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,38 (q, J = 17,2 Hz, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 13,6 Hz; J=3,6 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=13,6 Hz, J=3,6 Hz, 1H).

20 **[00445] Etapa 2:** Se añadió gota a gota tetracloruro de titanio 1,0 M en DCM (30,9 ml, 30,9 mmol) a una disolución de (R)-4-bencil-3-(2-(5-clorotiofen-2-il)acetil)oxazolidin-2-ona (9,43 g, 28,1 mmol) en DCM (170 ml) a -78°C , seguido de N,N-diisopropiletilamina (9,78 ml, 56,2 mmol). La mezcla azul oscuro resultante se agitó a -78°C durante 1 hora. Después se añadió isopropil(metoximetil)carbamato de terc-butilo (11,4 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con disolución saturada de NF_4Cl (300 ml), y se extrajo con DCM (3 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0 - 20%) para dar el (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (10,2 g, 72%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507,2. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,36-7,22 (m, 5H), 6,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,0 Hz, 3H).

35 **[00446] Etapa 3:** Una mezcla de disolución de hidróxido de litio (374 mg, 15,6 mmol) en H_2O (60 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,60 ml, 15,6 mmol) se añadió gota a gota a una disolución de (S)-3-((R)-4-bencil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (7,54 g, 14,9 mmol) en TF (150 ml) a -5°C . La mezcla se agitó a -5°C . Después de 10 min, la reacción se inactivó con Na_2SO_3 al 10% (16 ml) a -5°C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El TF se separó a vacío. La capa acuosa se acidificó con NaH_2PO_4 1 M y se extrajo con DCM (3 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanoico que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,2.

40

45 **[00447] Etapa 4:** Una disolución de (5R,7R)-5-metil-4-((S)-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol-ácido ditrifluoroacético (351 mg, 1,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,61 ml, 15,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió a una disolución de ácido (S)-3-(terc-butoxicarbonil(isopropil)amino)-2-(5-clorotiofen-2-il)propanoico (0,522 g, 1,50 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml), seguido de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,597 g, 1,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con disolución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con DCM (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con EtOAc/hexano (0-100%), después con MeOH/DCM (0-6%) para dar el (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil(isopropil)carbamato de terc-butilo (535 mg, 63%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 564,0. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 6,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,94 (brs, 1H), 3,83-3,35 (m, 13H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

55 **[00448] Etapa 5:** Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (2,508 ml) a una disolución de (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-3-(4-((5R,7R)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-

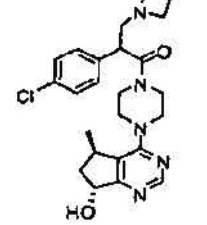
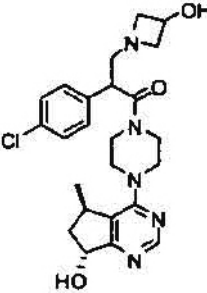
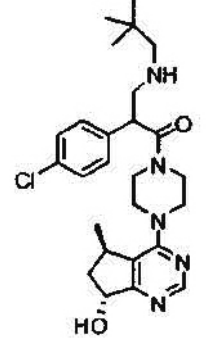
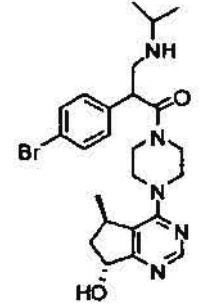
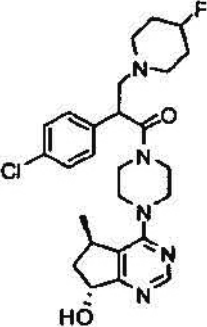
oxopropilisopropilcarbamato de terc-butilo (283 mg, 0,502 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) y cloruro de metileno (2,5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío. El residuo después se disolvió en un volumen mínimo de DCM (1 ml)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

[00449] Los ejemplos 50-324 mostrados en la tabla 1 también se pueden fabricar de acuerdo con los procedimientos descritos antes.

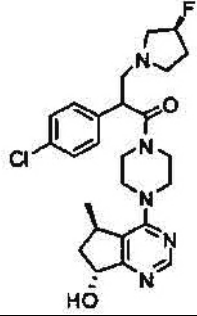
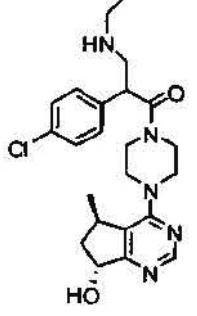
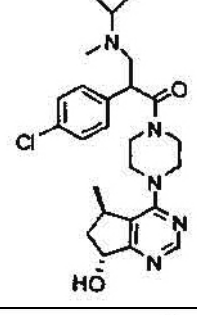
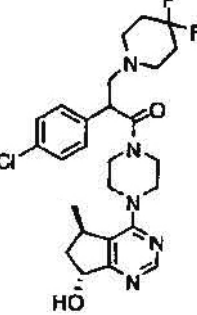
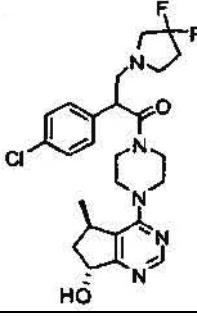
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
50		(R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	416,2
51		1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	492,2
52		4-(1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-oxopropan-2-il)benzotrilo	449,2
53		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	458,3


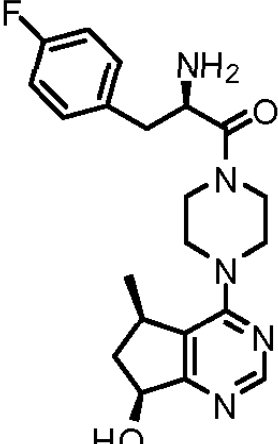
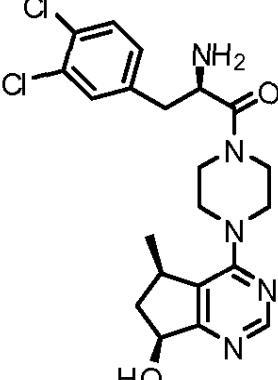
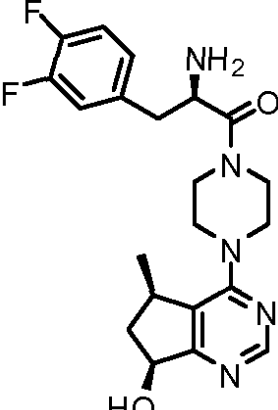
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
54		3-(azetidin-1-yl)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	456,2
55		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-1-propanona	472,2
56		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(neopentilamino)-1-propanona	486,3
57		2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	504,2
58		2-(4-clorofenil)-3-(4-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	502,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
59		2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	488,2
60		2-(4-clorofenil)-3-(etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	444,3
61		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)-1-propanona	472,2
62		2-(4-clorofenil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	520,2
63		2-(4-clorofenil)-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	506,2

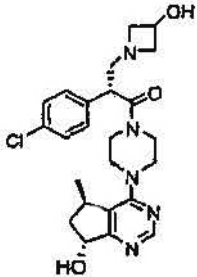
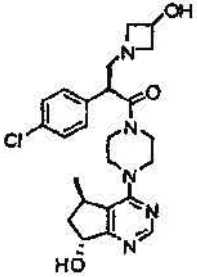
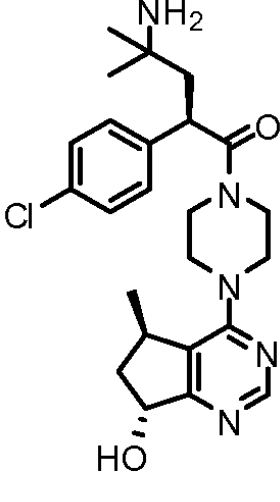
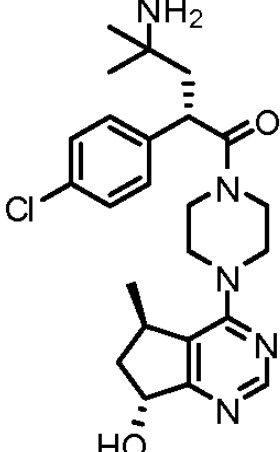
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
64		2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	520,2
65		(R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	400,2
66		(R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	450,2
67		(R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	418,2


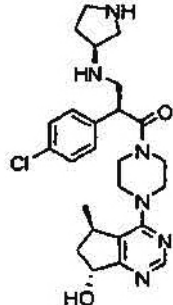
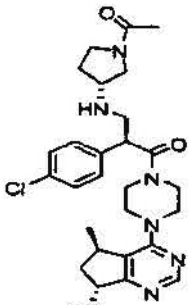
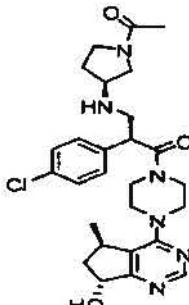
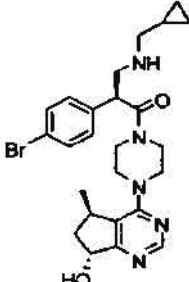
(continuación)

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

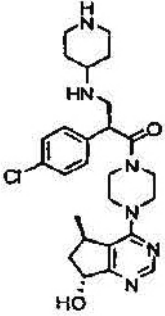
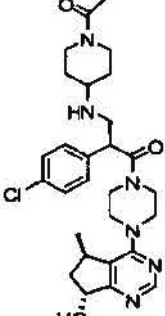
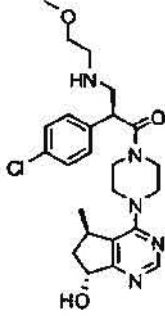
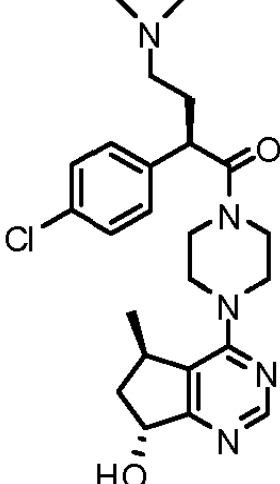
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
73		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-propanona	472,1
74		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-propanona	472,1
75		(R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona	¹ H RMN (CD ₃ OD), 400 MHz, 8,51 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 5,17 (dd, J=14,9, 7,04 Hz, 1H), 4,26 (dd, J=9,4, 3,1 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,85-3,60 (bm, 7H), 3,42 (m, 1H), 2,76 (dd, J=14,9, 10,1 Hz, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,81 (dd, J=14,1, 3,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (d, J=7,04 Hz, 3H).
76		(S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona	¹ H RMN(CD ₃ OD), 400 MHz, 8,51 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 5,17 (dd, J=14,9, 7,04 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=9,4, 3,1 Hz, 1H), 4,03-3,52 (bm, 8H), 3,30 (m, 1H), 2,75 (dd, J=14,9, 9,4 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,82 (dd, J=14,1, 3,1 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,3 Hz, 3H)

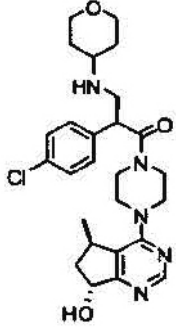
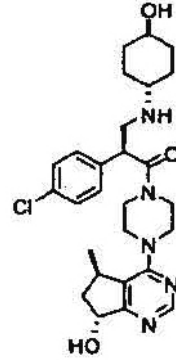
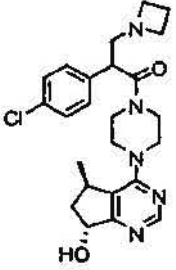
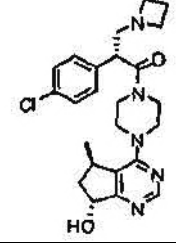
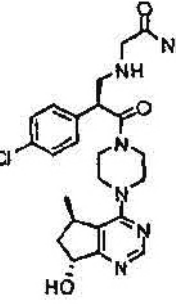
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
77		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-pirrolidin-3-ilamino)-1-propanona	485,2
78		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-1-propanona	485,2
79		(S)-3-((R)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	527,2
80		(S)-3-((S)-1-acetilpirrolidin-3-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	527,2
81		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	514,0

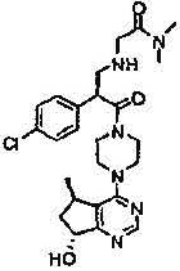
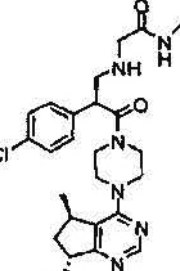
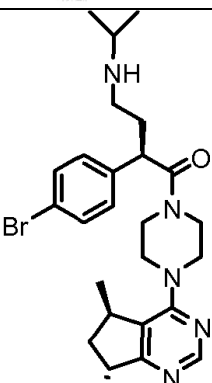
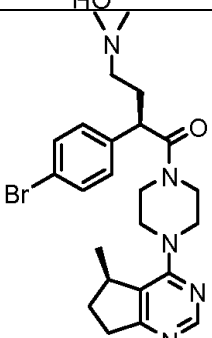
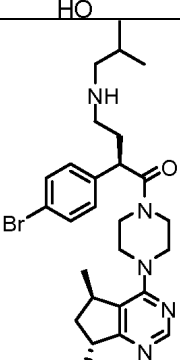
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
82		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperidin-4-ilamino)-1-propanona	m/z 499 [M+H] ⁺
83		(S)-3-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 541 [M+H] ⁺
84		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(2-metoxietilamino)-1-propanona	m/z 474 [M+H] ⁺
85		(R)-2-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	458,1

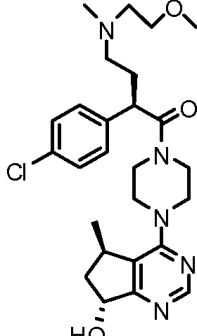
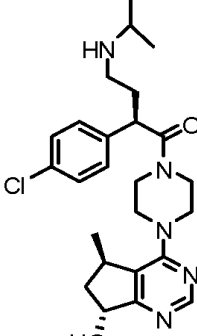
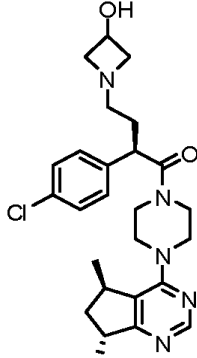
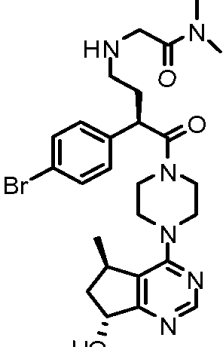
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
86		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	m/z 500 [M+H] ⁺
87		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexilamino)-1-propanona	514,3
88		(S)-3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	456,3
89		(R)-3-(azetidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	456,3
90		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)acetamida	473,2

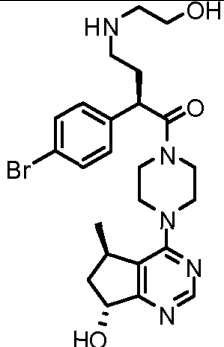
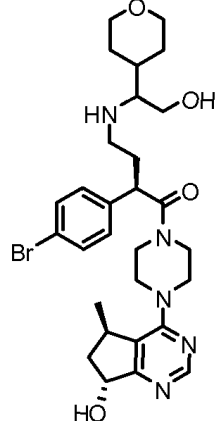
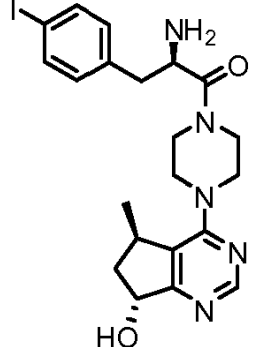
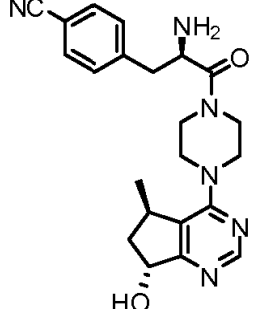
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
91		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N,N-dimetilacetamida	501,3
92		2-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)-N-metilacetamida	487,2
93		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(isopropilamino)-1-butanona	516,2/518,1
94		(R)-2-(4-bromofenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	502,1/504,1
95		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(isobutilamino)-1-butanona	530,2

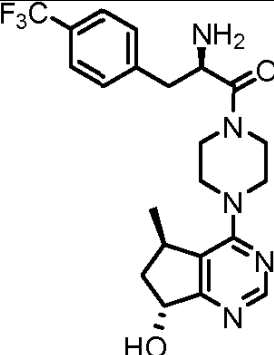
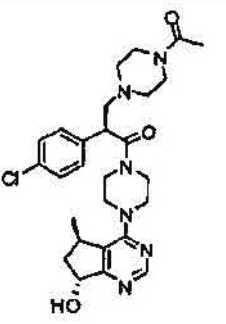
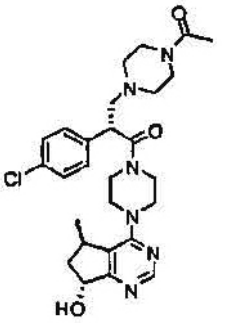
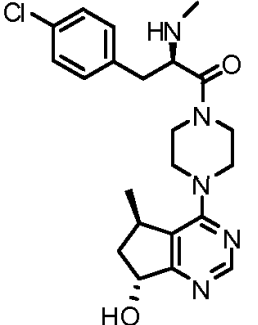
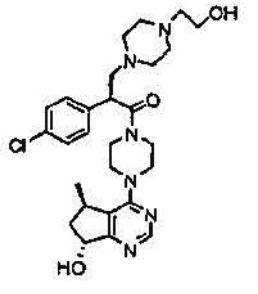
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
96		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-butanona	502,1
97		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(isopropilamino)-1-butanona	472,2
98		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-butanona	486,2
99		2-((R)-3-(4-bromofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilamino)-N,N-dimetilacetamida	559,1

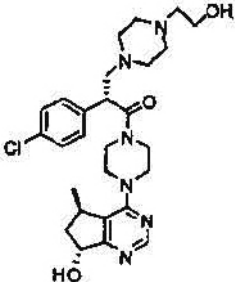
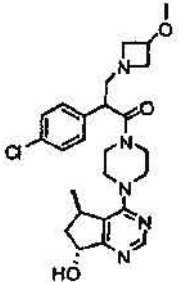
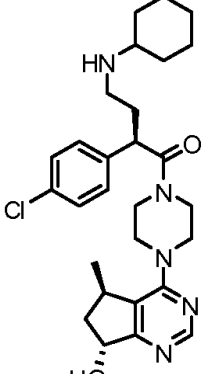
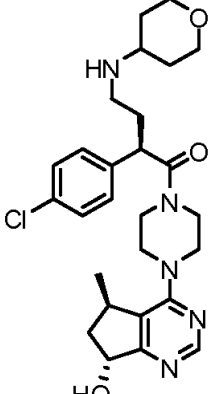
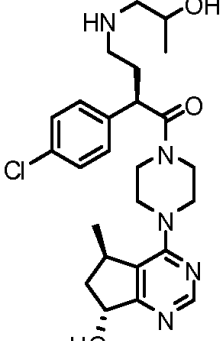
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
100		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-hidroxi-etilamino)-1-butanona	518,2/520,1
101		(2R)-2-(4-bromofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	604,2
102		(R)-2-amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-yodofenil)-1-propanona	508,1
103		4-((R)-2-amino-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo	407,2

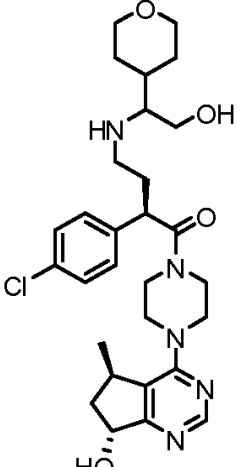
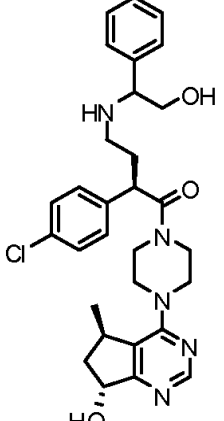
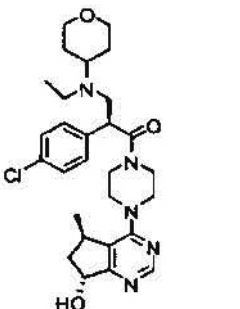
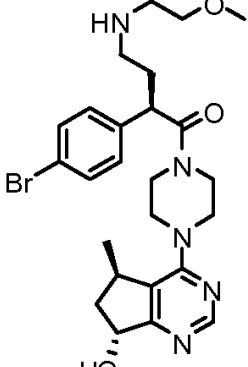
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
104		(R)-2-amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	450,2
105		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)propanona	527,2
106		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(4-clorofenil)-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	527,2
107		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)-1-propanona	430,2
108		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-1-propanona	529,4

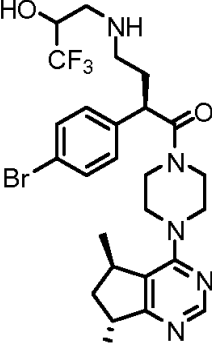
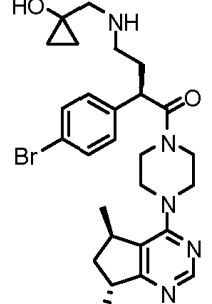
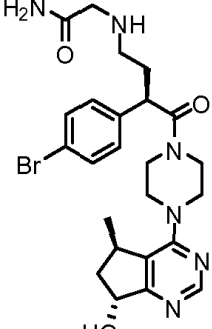
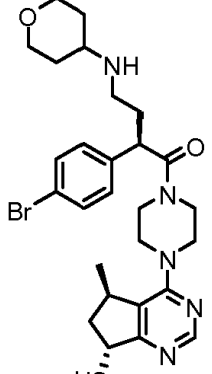
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
109		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)-1-propanona	529,4
110		2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(3-metoxiazetidín-1-il)-1-propanona	486,2
111		(R)-2-(4-clorofenil)-4-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	512,3
112		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-butanona	514,2
113		(2R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-hidroxi-propilamino)-1-butanona	488,2

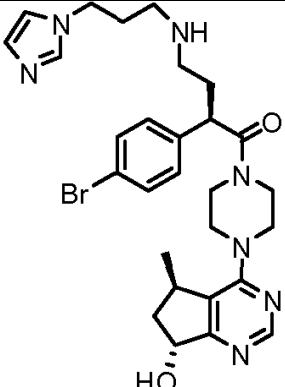
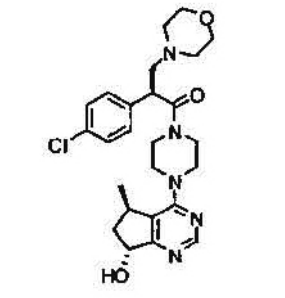
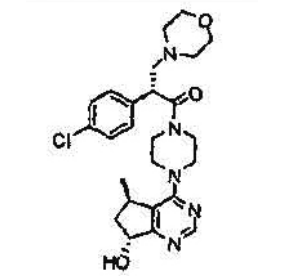
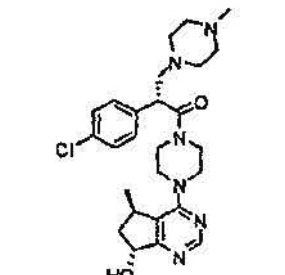
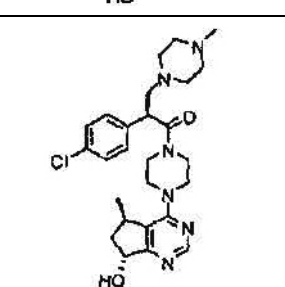
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
114		(2R)-2-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	558,2
115		(2R)-2-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	550,2
116		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(etil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 528 [M+H] ⁺
117		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-metoxietilamino)-1-butanona	534,1

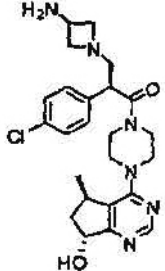
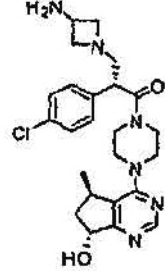
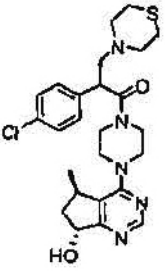
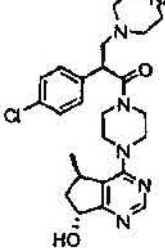
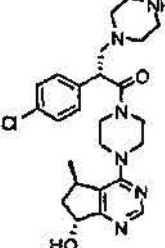
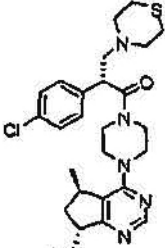
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
118		(2R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropilamino)-1-butanona	586,2
119		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-1-butanona	544,2/546,2
120		2-((R)-3-(4-bromofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilamino)acetamida	531,1/533,1
121		(R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-butanona	558,2

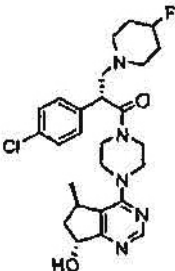
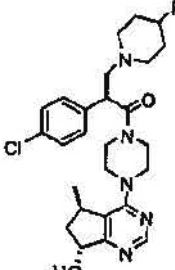
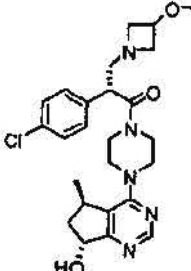
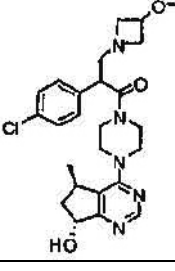
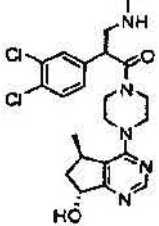
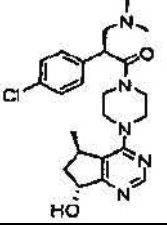
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
122		(R)-4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona	584,2
123		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486,3
124		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	486,3
125		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	499,4
126		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	499,4

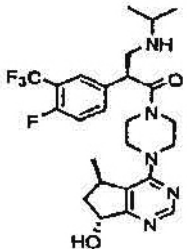
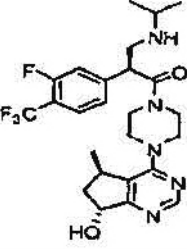
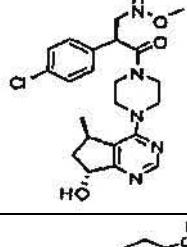
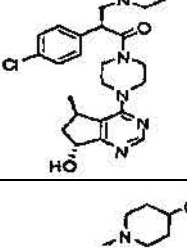
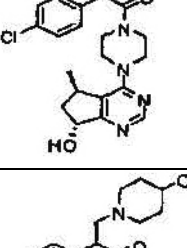
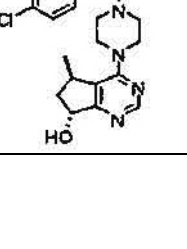
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
127		(S)-3-(3-aminoazetidín-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	471,2
128		(R)-3-(3-aminoazetidín-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	471,2
129		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502,2
130		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)-1-propanona	485,3
131		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(piperazin-1-il)-1-propanona	485,3
132		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-tiomorfolinopropan-1-ona	502,2

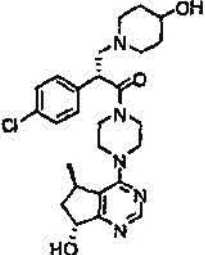
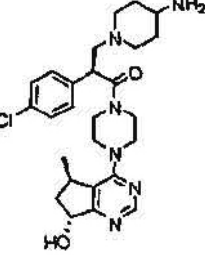
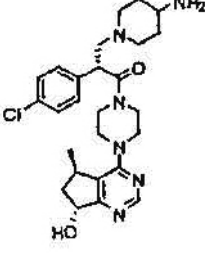
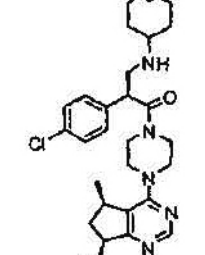
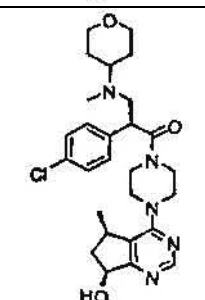
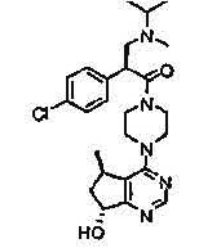
(continuación)

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

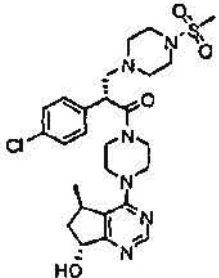
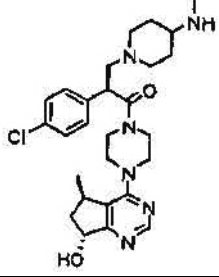
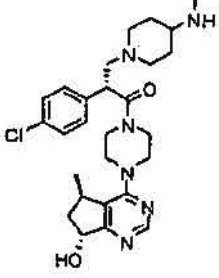
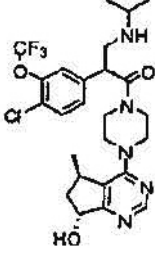


(continuación)

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

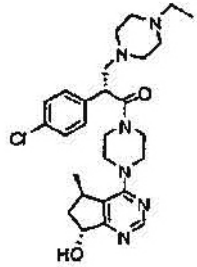
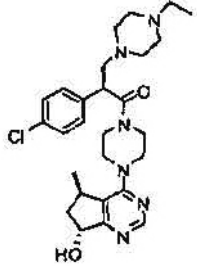
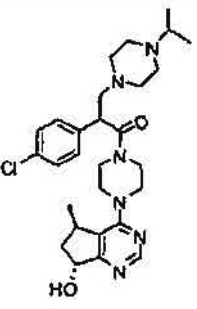
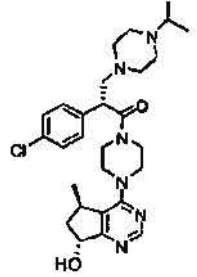
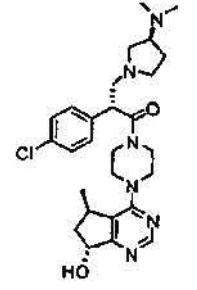
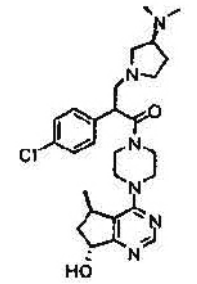
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
145		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-propanona	500,3
146		(S)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	499,3
147		(R)-3-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	499,3
148		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	500,2
149		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(metilo(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-1-propanona	m/z 514 [M+H] ⁺
150		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilo(metil)amino)-1-propanona	472,3

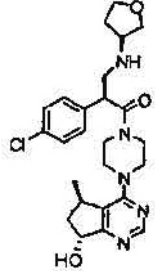
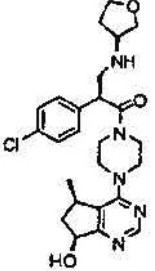

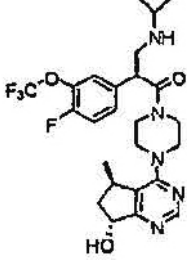

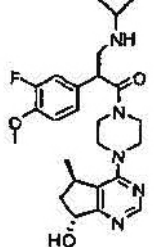
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
151		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1-propanona	563,2
152		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-1-propanona	513,3
153		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(metilamino)piperidin-1-il)-1-propanona	513,3
154		(S)-2-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	542,2
155		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	526,3
156		(S)-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	526,2

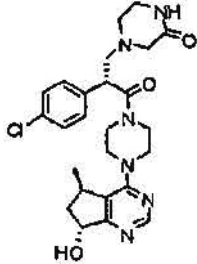
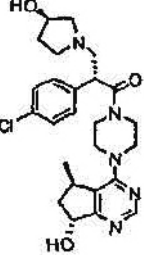
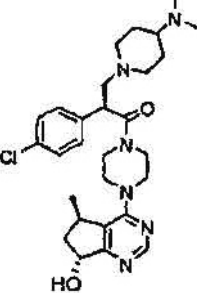
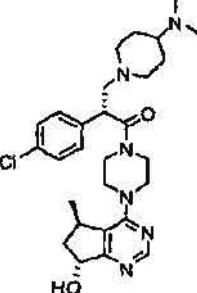
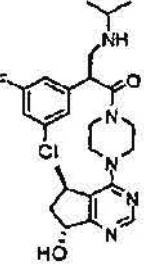
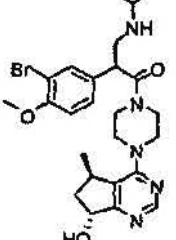
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
157		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-((4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,3
158		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,3
159		(S)-2-(4-clorofenil)-1-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-propanona	527,6
160		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-propanona	527,6
161		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,6
162		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,6

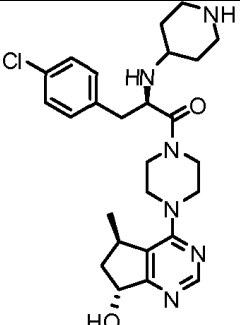
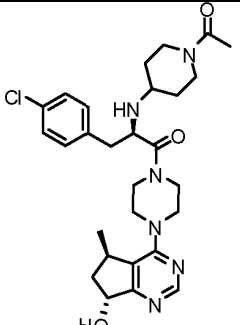
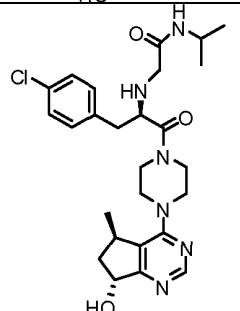
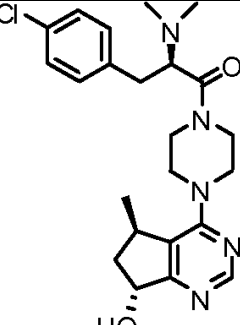
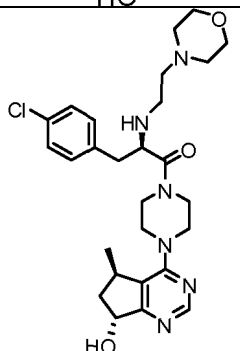
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
163		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofurano-3-ilamino)-1-propanona	486,2
164		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofurano-3-ilamino)-1-propanona	486,2
165		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(2-fluoroetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	462,2
166		(S)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	526,4
167		(S)-2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	560,3
168		(S)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	472,5

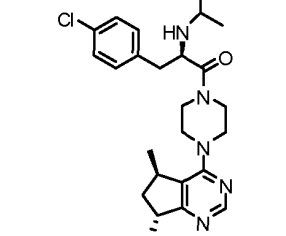
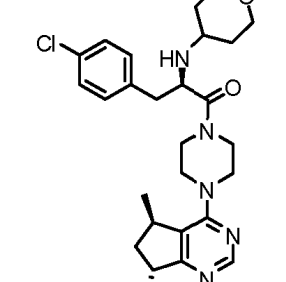
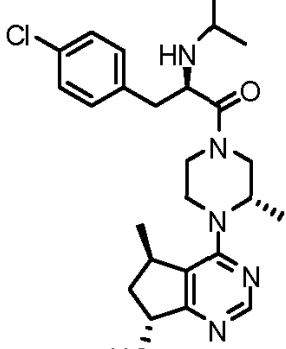
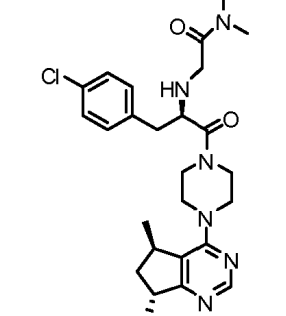
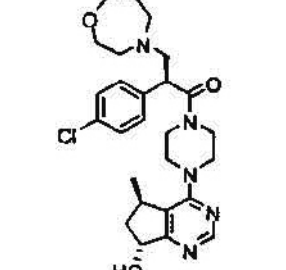
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
169		4-((R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)piperazin-2-ona	499,3
170		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-propanona	486,3
171		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	527,3
172		(R)-2-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	527,3
173		(S)-2-(3-cloro-5-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	476,2
174		(S)-2-(3-bromo-4-metoxifenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	532,2

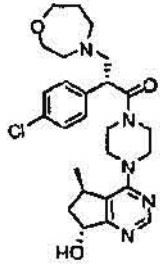
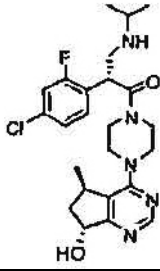
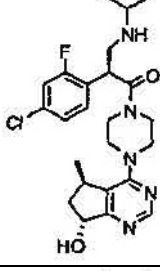
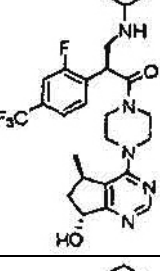

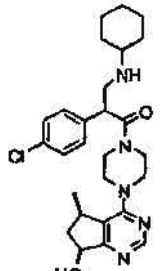
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
175		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-1-propanona	499,3
176		(R)-2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	541,3
177		2-((R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N-isopropilacetamida	515,3
178		(R)-3-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	444,2
179		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-morfolinoetilamino)-1-propanona	529,3

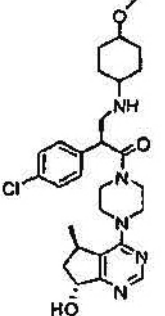

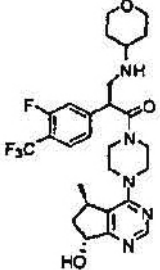


(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
180		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropilamino)-1-propanona	458,2
181		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	500,3
182		(R)-3-(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-(isopropilamino)-1-propanona	472,3
183		2-((R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N,N-dimetilacetamida	501,2
184		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)-1-propanona	500,3

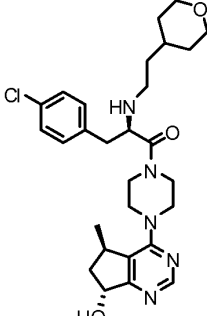
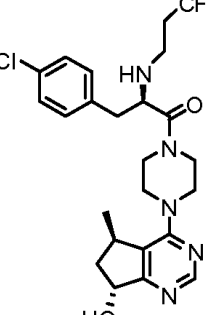
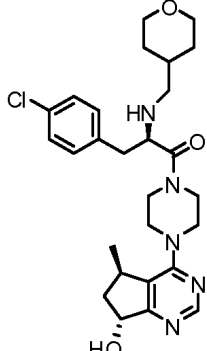
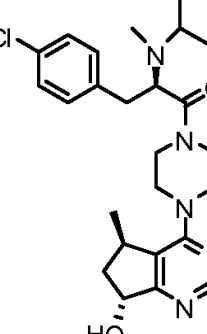
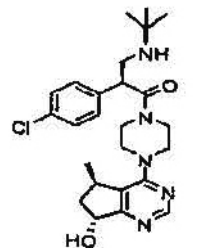
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
185		(R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(1,4-oxazepan-4-il)-1-propanona	500,3
186		(R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	476,2
187		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	476,2
188		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	510,2
189		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	498,3
190		(S)-2-(4-clorofenil)-3-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	498,3

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
191		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxiciclohexilamino)-1-propanona	528,4
192		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	568,3
193		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	552,2
194		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((S)-tetrahidrofurano-3-ilamino)-1-propanona	486,3
195		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	513,2

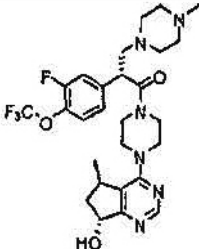

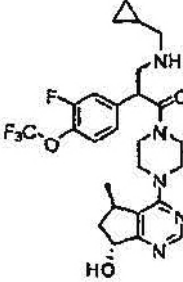

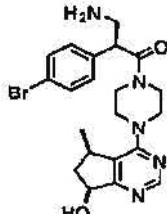
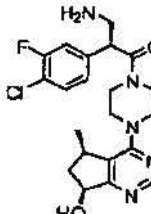
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
196		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-propanona	528,3
197		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-1-propanona	512,2
198		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-1-propanona	514,2
199		(R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropil(metil)amino)-1-propanona	472,3
200		(S)-3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	472,1


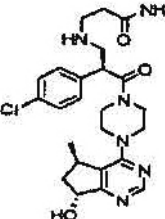
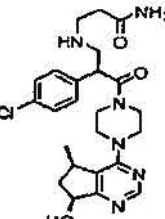
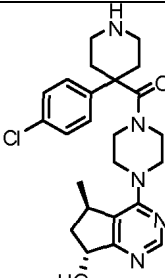
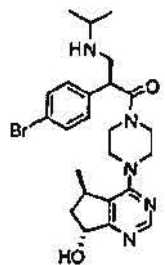
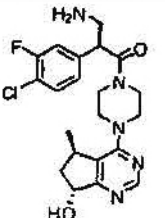
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
201		(R)-3-(terc-butilamino)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	472,1
202		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	517,2
203		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	517,2
204		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	518,2
205		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	504,2
206		(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	518,2
207		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	567,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
208		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	567,2
209		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	522,2
210		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	538,2
211		(5)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	492,3
212		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 460/462 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
213		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 434 [M+H] ⁺

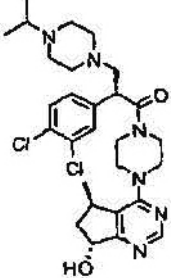
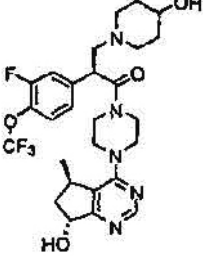
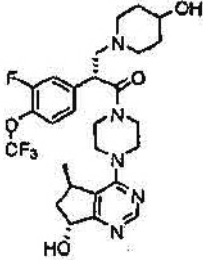
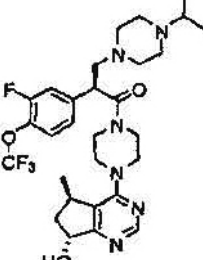
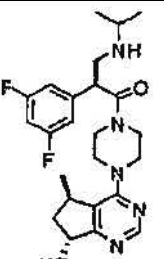
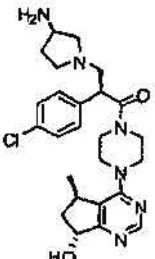
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
214		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	546,2
215		3-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)propanamida	487,2
216		3-((S)-2-(4-clorofenil)-3-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropilamino)propanamida	487,2
217		(4-(4-clorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona	456,2
218		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	504,2
219		(S)-3-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	434,3

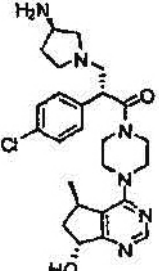
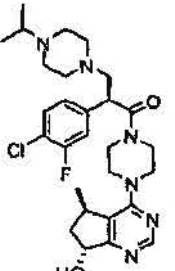

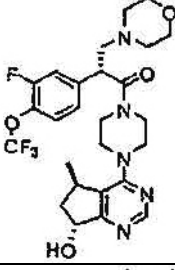
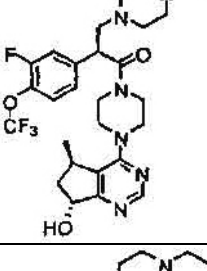
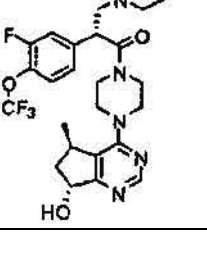
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
220		(S)-3-amino-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	462,2
221		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	m/z 544/546 (Br) m/z 544/546 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
222		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	m/z 518 [M+H] ⁺
223		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	534,2
224		(S)-3-amino-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	450,3
225		(R)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	534,2

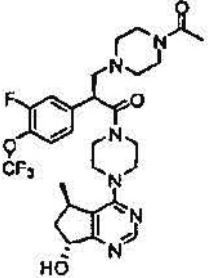
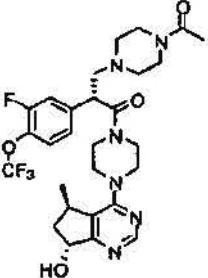
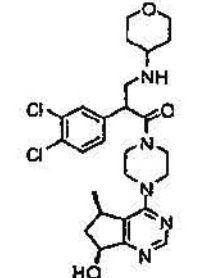
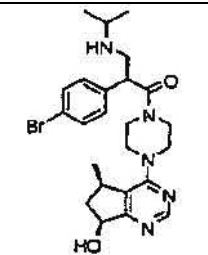
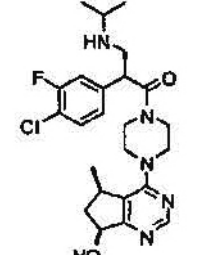
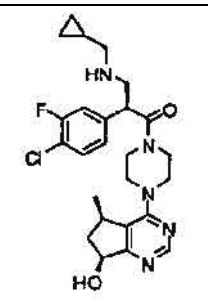
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
226		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-propanona	561,3
227		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	568,2
228		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	568,2
229		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-propanona	595,3
230		(S)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	460,3
231		(S)-3-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((SR,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	485,3



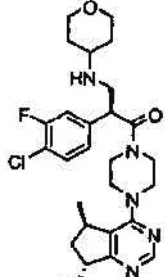

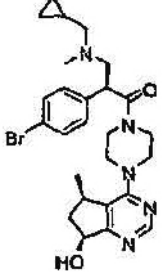
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
232		(R)-3-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-(4-clorofenil)-1-(4-(5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	485,3
233		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-propanona	545,3
234		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554,3
235		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona	554,3
236		(S)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	581,3
237		(R)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	581,3

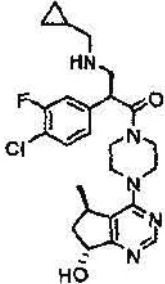
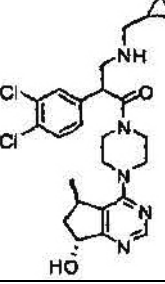
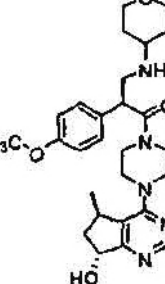
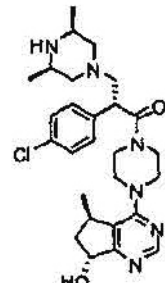
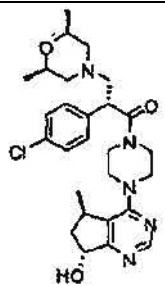
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
238		(S)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	595,3
239		(R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	595,3
240		(S)-2-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	534,2
241		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	m/z 502/504 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
242		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	m/z 476 [M+H] ⁺
243		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 488 [M+H] ⁺

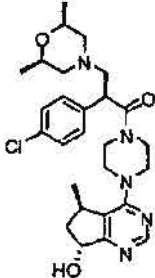
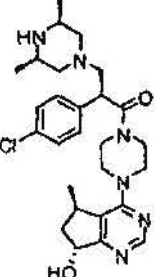
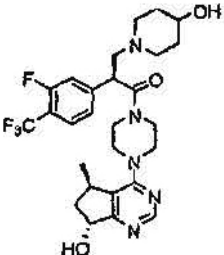
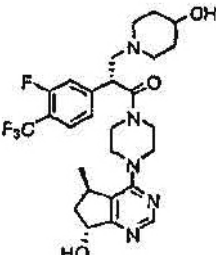
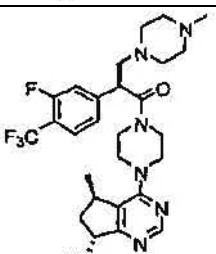
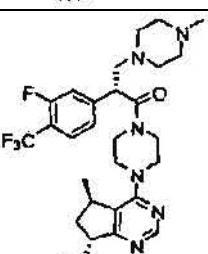
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
244		(S)-3-(bis(ciclopropilmetil)amino)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	LCMS o RMN ¹ H m/z 542 [M+H] ⁺
245		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 514/516 (isótopo de Br) [M+H] ⁺
246		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	LCMS (APCI+) m/z 518 520 [M+H] ⁺
247		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	LCMS (APCI+) m/z 476, 478 [M+H] ⁺
248		(S)-2-(4-bromofenil)-3-((ciclopropilmetil)(metilamino))-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 528/530 (isótopo de Br) [M+H] ⁺

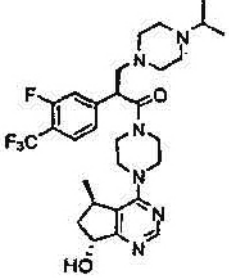
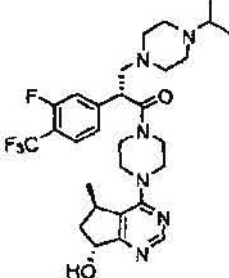

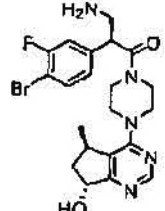
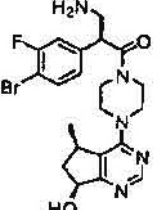

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
249		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	LCMS (APCI+) m/z 488 490 [M+H] ⁺
250		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(3,4-dichlorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	504,3
251		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-propanona	550,3
252		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,3
253		(R)-2-(4-clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	514,3




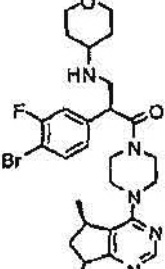
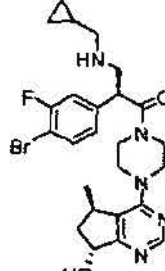
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
254		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	514,3
255		(S)-2-(4-clorofenil)-3-((3S,SR)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	513,3
256		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	552,3
257		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	552,3
258		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	551,3
259		(R)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-propanona	551,3


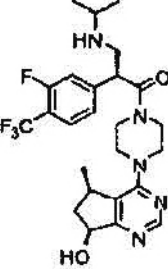
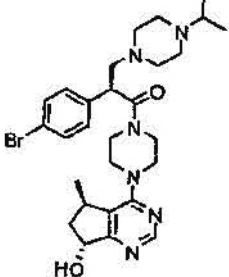
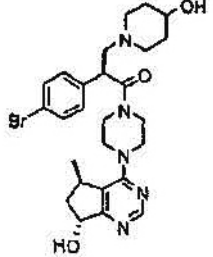
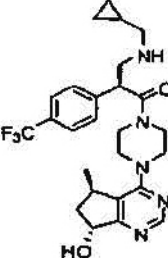

(continuación)

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


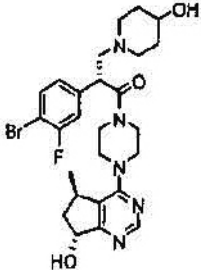

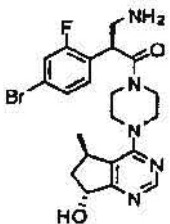

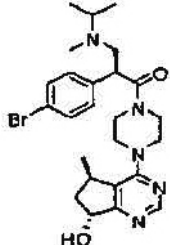
(continuación)

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

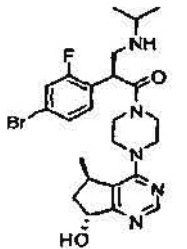
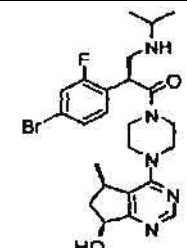
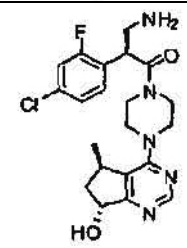
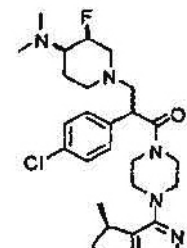
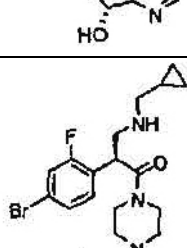
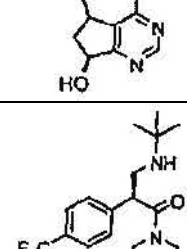
(continuación)

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

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
277		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	522,3
278		(R)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-propanona	562,2
279		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilo(metilamino)-1-propanona	518,2
280		(S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	478,2
281		(S)-3-amino-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	478,2
282		(S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)-1-propanona	443,2


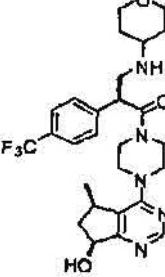
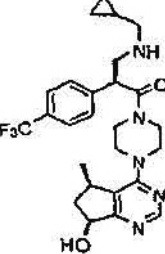
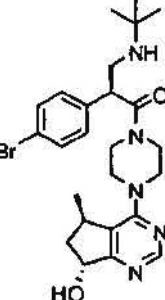
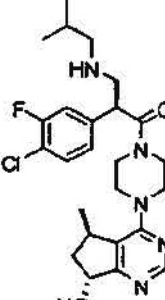
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
283		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	520,2
284		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((SR,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	520,2
285		(S)-3-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	434,2
286		2-(4-clorofenil)-3-((3S,4R)-4-(dimetilamino)-3-fluoropiperidin-1-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	545,3
287		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	532,2
288		(S)-3-(terc-butilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	506,3


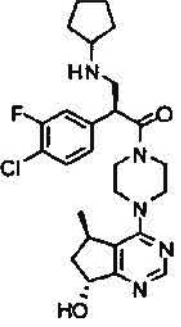
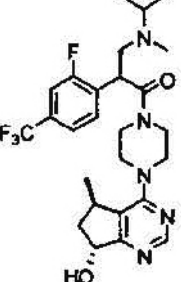
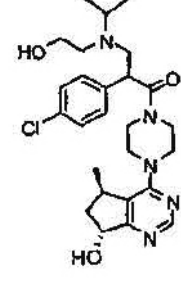

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
289		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	567,6
290		(S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	552,3
291		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	488,3
292		(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	562,2
293		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	518,2

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
294		(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	518,3
295		(S)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	534,2
296		(S)-3-(ciclopropilmetilamino)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-3-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona	504,2
297		(S)-2-(4-bromofenil)-3-(terbutilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	516,2
298		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isobutilamino)-1-propanona	m/z 490, 492 [M+H] ⁺

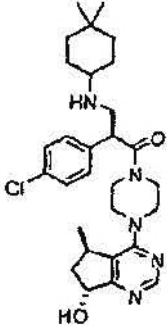
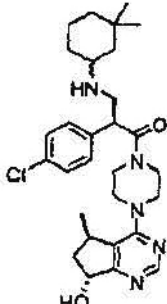
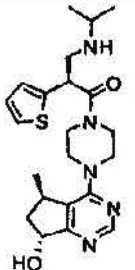
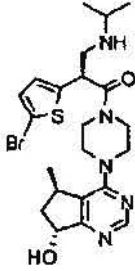

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
299		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilmetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 516, 518 [M+H] ⁺
300		(S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(ciclopentilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona	m/z 502, 504 [M+H] ⁺
301		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropil(metil)amino)-1-propanona	524,2
302		(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-((2-hidroxi)etil)(isopropil)amino)-1-propanona	502,3
303		(S)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona	510,2

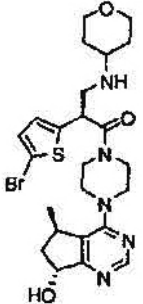
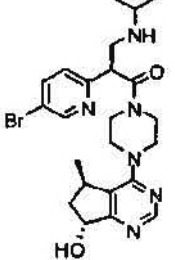
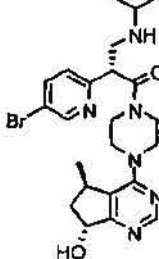
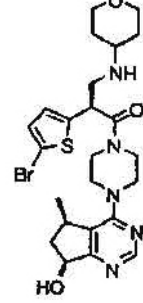
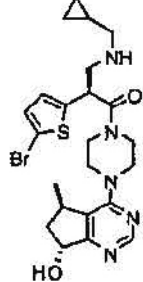
(continuación)

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

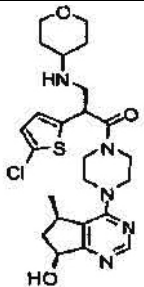
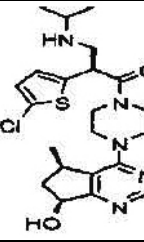
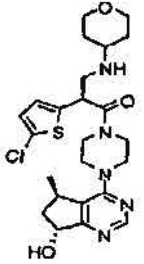
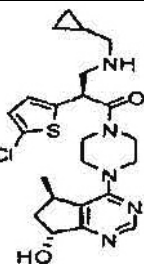
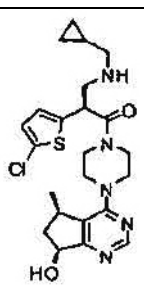
(continuación)

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

(continuación)

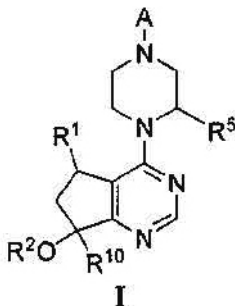
Ejemplo	Estructura	Nombre	LCMS o RMN ¹ H
315		(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona	550,2
316		(R)-2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-pro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

(continuación)

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

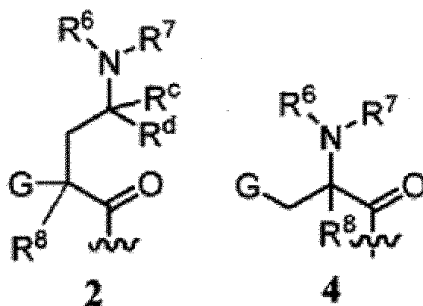
y tautómeros, enantiómeros separados, diastereoisómeros separados, solvatos y sales de los mismos, en la que:

R¹ es H, Me, Et, vinilo, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

10 R² es H;

R⁵ es H, Me, Et o CF₃;

A se selecciona entre las fórmulas 2 y 4



15

20

25

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

R⁶ y R⁷ son independientemente H, OCH₃, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂), (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂CH₂), V-(CH₂)₀₋₁ en el que V es un heteroarilo de 5-6 miembros, W-(CH₂)₁₋₂ en el que W es fenilo opcionalmente sustituido con F,

30 Cl, Br, I, OMe, CF₃ o Me, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o O(alquilo C₁-C₃), hidroxil-(cicloalquilo C₃-C₆), fluoro-(cicloalquilo C₃-C₆), CH(CH₃)CH(OH)fenilo, heterociclo de 4-6 miembros

opcionalmente sustituido con F, OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilmetilo o C(=O)(alquilo C₁-C₃), o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OH, oxo, O(alquilo C₁-C₆), CN, F, NH₂, NH(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, ciclopropilo, fenilo, imidazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo,

35 morfolinilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o tetrahidropirranilo, o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre OH, halógeno, oxo, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂OH, O(alquilo C₁-C₃), C(=O)CH₃, NH₂, NHMe, N(Me)₂, S(O)₂CH₃, ciclopropilmetilo y

40 alquilo C₁-C₃;

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

o R^c y R^d junto con el átomo al que están unidos forman un anillo ciclopropilo;

R⁸ es H, Me, F u OH,

o R⁸ y R⁶ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo;

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

R¹⁰ es H o Me.

50

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que OR² está en la configuración (S) o (R).

3. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es H o metilo.

55 4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es metilo o H.

5. Compuesto, según la reivindicación 4, en el que R¹ está en la configuración (R).

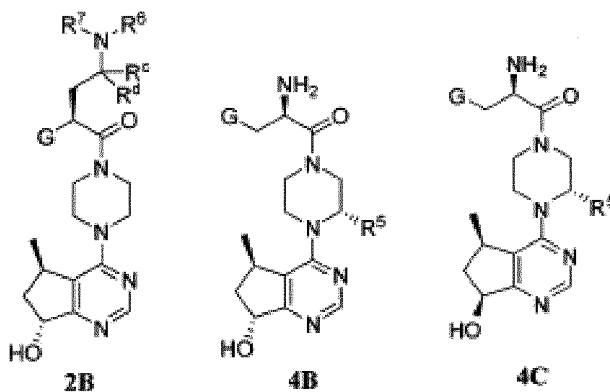
6. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene una fórmula seleccionada entre las fórmulas 2B, 4B o 4C

5

10

15

20



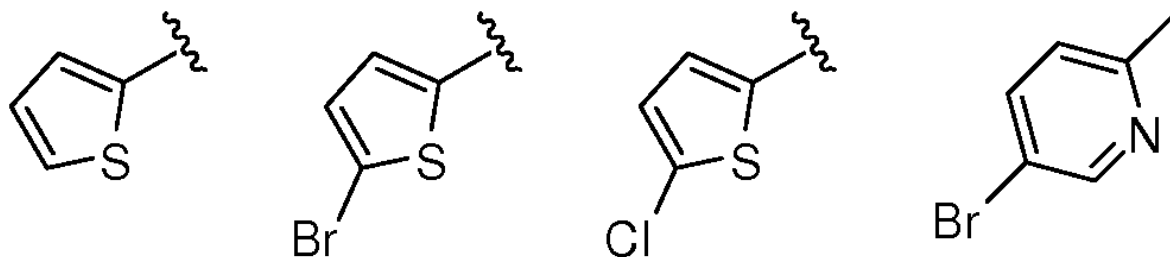
25

30

35

40

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que G es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 4-metilfenilo, 4-yodofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometil-4-clorofenilo, 3-trifluorometoxi-4-fluorofenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, o 3-trifluorometil-4-fluorofenilo; o en el que G se selecciona entre las estructuras:



45

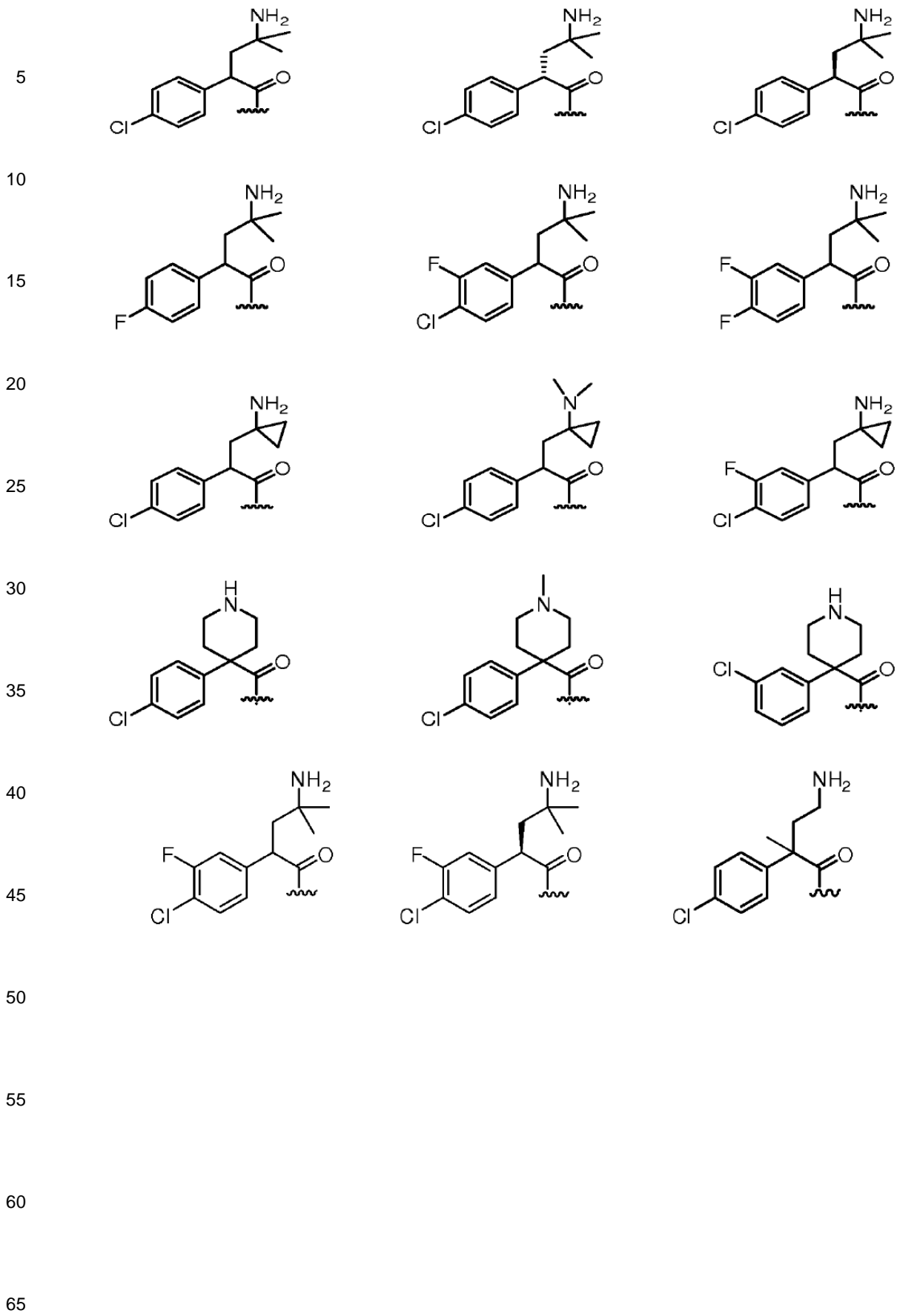
50

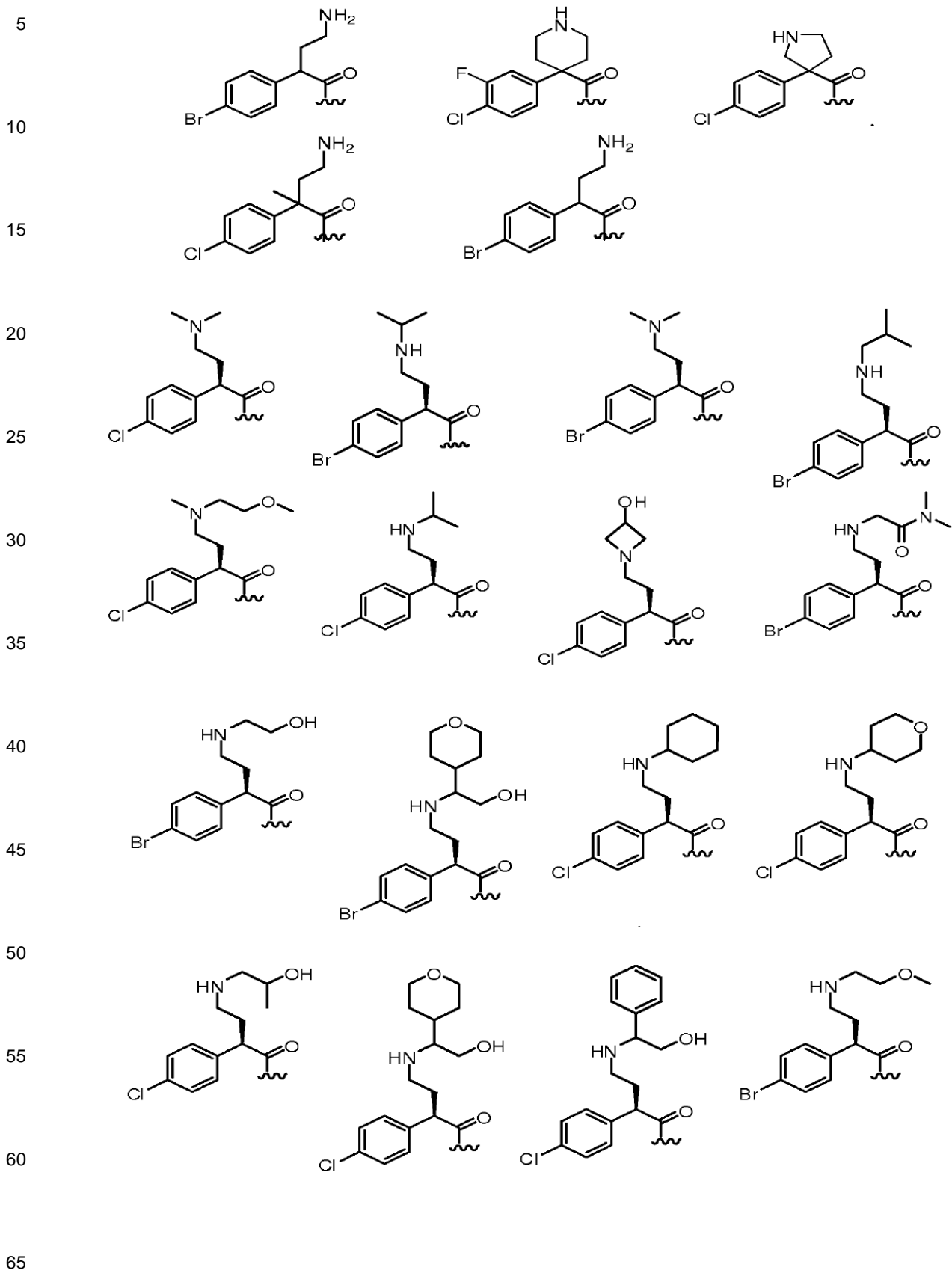
55

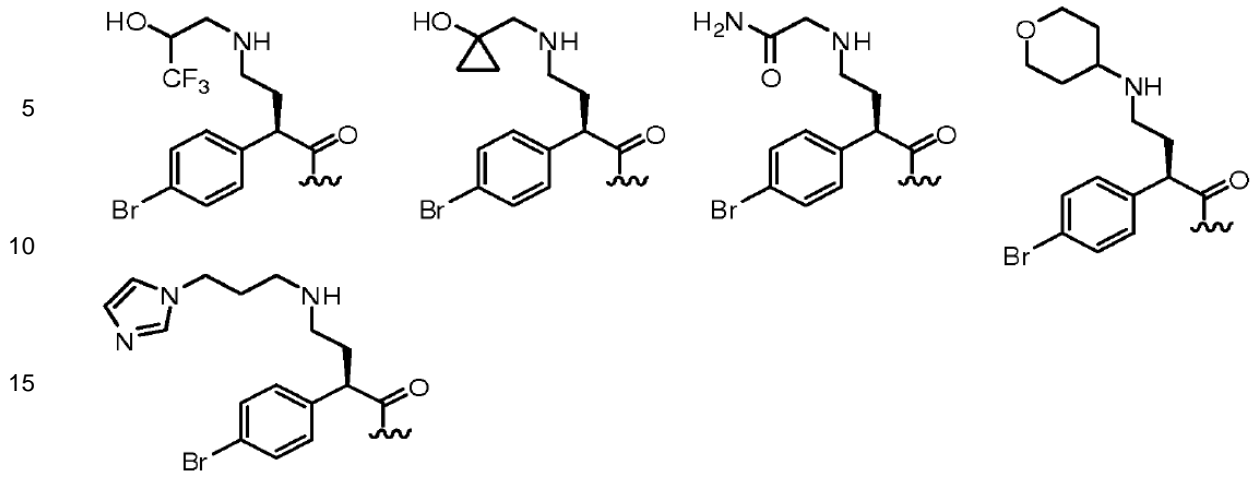
60

65

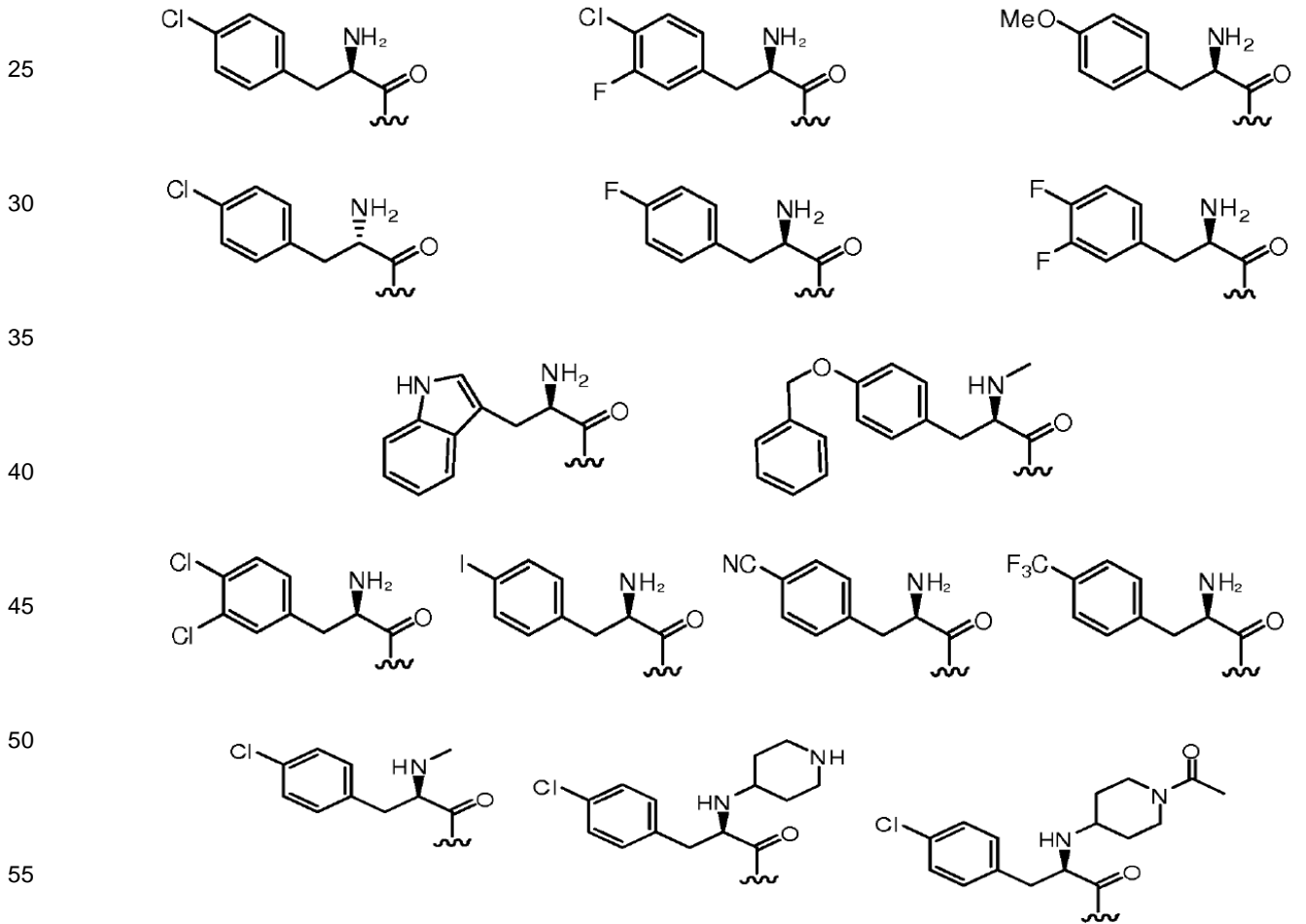
8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A se selecciona entre:

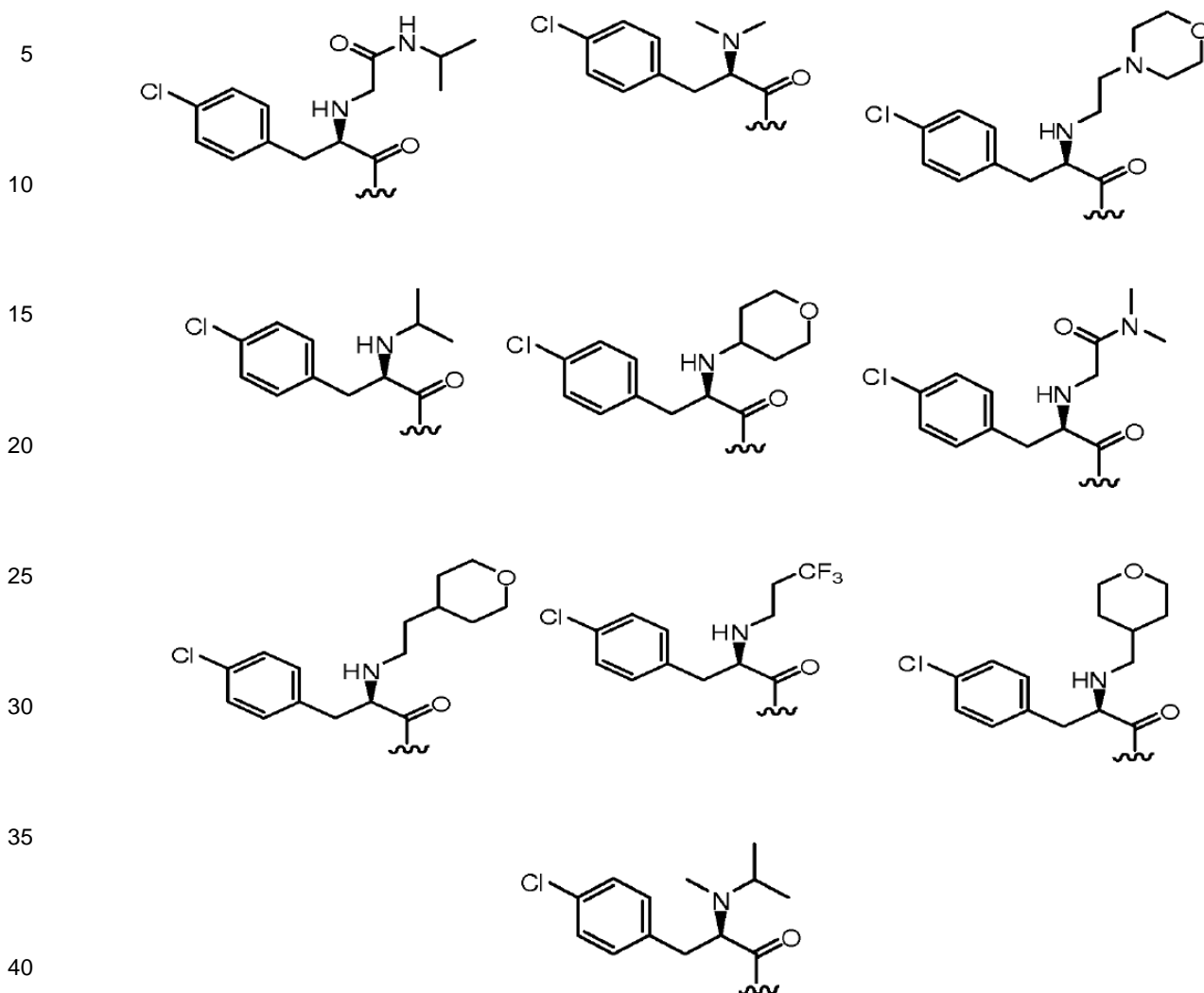






20 9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A se selecciona entre:





45 10. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionado entre:

- diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- 50 diclorhidrato de (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-metoxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- 55 (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- (2R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3S)-4-((5R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- (2R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
- 60 (R)-2-amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1-propanona;
- 2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona;
- diclorhidrato de 2-(4-clorofenil)-1-(4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-
- 65 (isopropilamino)1-propanona;

- 2-(4-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-(4-(7-metoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 ((3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
- 5 ((3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
 2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona;
 4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona;
- 10 4-amino-2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona;
 (4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
- 15 (3-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((S)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-3-
- 20 (isopropilamino)-1-propanona;
 (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
 (R)-2-amino-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((S)-4-((R)-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-1-propanona;
- 25 2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R)-7-hidroxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)-1-propanona;
 diclorhidrato de (4-(3,4-diclorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona;
 diclorhidrato de 4-(3,4-diclorofenil)pirrolidin-3-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-
- 30 4-il)piperazin-1-il)metanona;
 (R)-2-amino-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 (R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
- 35 (R)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 (R)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 (R)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-
- 40 metil-1-pentanona;
 (S)-4-amino-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-metil-1-pentanona;
 (R)-2-(4-clorofenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
- 45 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(isopropilamino)-1-butanona;
 (R)-2-(4-bromofenil)-4-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-
- 50 (isobutilamino)-1-butanona;
 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-butanona;
 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(isopropilamino)-1-butanona;
- 55 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-1-butanona;
 2-((R)-3-(4-bromofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilamino)-N,N-dimetilacetamida;
 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-
- 60 hidroxietilamino)-1-butanona;
 (2R)-2-(4-bromofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 (R)-2-amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-yodofenil)-1-propanona;
- 65 4-((R)-2-amino-3-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)benzonitrilo;

- (R)-2-amino-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1-propanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(metilamino)-1-propanona;
 5 (R)-2-(4-clorofenil)-4-(ciclohexilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 (R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-butanona;
 (2R)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-hidroxi-propilamino)-1-butanona;
 10 (2R)-2-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 (2R)-2-(4-clorofenil)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 15 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(2-metoxietilamino)-1-butanona;
 (2R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilamino)-1-butanona;
 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-((1-hidroxiciclopropil)metilamino)-1-butanona;
 20 2-((R)-3-(4-bromofenil)-4-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-oxobutilamino)acetamida;
 (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-butanona;
 25 (R)-4-(3-(1H-imidazol-1-il)propilamino)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-butanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(piperidin-4-ilamino)-1-propanona;
 (R)-2-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 30 2-((R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N-isopropilacetamida;
 (R)-3-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-propanona;
 35 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-morpholinoetilamino)-1-propanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropilamino)-1-propanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1-propanona;
 40 (R)-3-(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-(isopropilamino)-1-propanona;
 2-((R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilamino)-N,N-dimetilacetamida;
 45 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)-1-propanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3,3,3-trifluoropropilamino)-1-propanona;
 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-1-propanona;
 50 (R)-3-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(isopropil(metil)amino)-1-propanona; y
 (4-(4-clorofenil)piperidin-4-il)(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona.

55

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizar en el tratamiento de afecciones mediadas por proteína quinasa AKT seleccionadas entre trastornos hiperproliferativos seleccionados entre cáncer cardiaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, cáncer hematológico, cáncer de piel, cáncer de la glándula adrenal, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de la cavidad oral, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza o cuello, enfermedad metastásica, sarcoma de Kaposi, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden y enfermedad de Lhermitte-Duclos; artritis reumatoide; osteoartritis; enfermedad de Chron; angiofibroma; enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular); esclerosis múltiple; obesidad; enfermedad de Alzheimer;

65

restenosis; enfermedades autoinmunes; alergia; asma; endometriosis; aterosclerosis; estenosis de injerto de vena; estenosis de injerto de prótesis perianastomático; hiperplasia de próstata; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; psoriasis; inhibición del daño neurológico debido a la reparación de tejido; formación de tejido cicatrizante; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria intestinal; infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas, víricas, retrovirales o parasitarias); enfermedad pulmonar; neoplasma; enfermedad de Parkinson; rechazo de trasplante; y choque séptico.

13. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones mediadas por la proteína quinasa AKT seleccionadas entre

10 trastornos hiperproliferativos seleccionados entre cáncer cardiaco, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de hueso, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico, cáncer hematológico, cáncer de piel, cáncer de la glándula adrenal, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de la cavidad oral, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza o cuello, enfermedad metastásica, sarcoma de Kaposi, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden y enfermedad de Lhermitte-Duclos; artritis reumatoide;

15 osteoartritis; enfermedad de Chron; angiofibroma; enfermedades oculares (por ejemplo, vascularización retinal, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular); esclerosis múltiple; obesidad; enfermedad de Alzheimer; restenosis; enfermedades autoinmunes; alergia; asma; endometriosis; aterosclerosis; estenosis de injerto de vena; estenosis de injerto de prótesis perianastomático; hiperplasia de próstata; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; psoriasis; inhibición del daño neurológico debido a la reparación

20 de tejido; formación de tejido cicatrizante; esclerosis múltiple; enfermedad inflamatoria intestinal; infecciones (por ejemplo, infecciones bacterianas, víricas, retrovirales o parasitarias); enfermedad pulmonar; neoplasma; enfermedad de Parkinson; rechazo de trasplante; y choque séptico.