

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 327**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 491/052	(2006.01)
C07D 239/70	(2006.01)	C07D 491/08	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 491/113	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 407/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2010 E 10747095 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2459197**

54 Título: **Compuestos para la reducción de producción de beta-amiloide**

30 Prioridad:

31.07.2009 US 230202 P
14.04.2010 US 324201 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2015

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

BOY, KENNETH M.;
GUERNON, JASON M.;
MACOR, JOHN E.;
OLSON, RICHARD E.;
SHI, JIANLIANG;
THOMPSON, III, LORIN A.;
WU, YONG-JIN;
XU, LI;
ZHANG, YUNHUI y
ZUEV, DMITRY S.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

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

ES 2 554 327 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

Compuestos para la reducción de producción de beta-amiloide

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a compuestos que son inhibidores de la producción de péptido β -amiloide ($A\beta$) para su uso en métodos de tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (AD) y otras afecciones relacionadas con producción de β -amiloide. La divulgación se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que comienza con pérdida de memoria y progresa para incluir daño cognitivo severo, comportamiento alterado, y función motora decrecida (Grundman, M. *et al.*, *Arch Neurol.* (2004) 61: 59-66; Walsh, D.M. *et al.*, *Neuron* (2004) 44: 181-193). Es la forma más común de demencia y representa la tercera causa principal de muerte después de los trastornos cardiovasculares y el cáncer. El coste de la AD es enorme e incluye el sufrimiento de pacientes y familias y la pérdida de productividad de pacientes y cuidadores. No está disponible actualmente ningún tratamiento que evite de forma efectiva la ADO que revierta de forma efectiva los síntomas clínicos y la patofisiología subyacente.

Un diagnóstico definitivo de AD para un paciente demente requiere una evaluación histopatológica del número y localización de placas neuríticas y enredos neurofibrilares tras la autopsia (recomendaciones consenso para el diagnóstico postmortem de la enfermedad de Alzheimer. *Neurobiol Aging* (1997) 18: S1-2). Se observan alteraciones similares en pacientes con Trisomía 21 (síndrome de Down). Las placas constan principalmente de péptidos β -amiloides ($A\beta$) que están formados por una escisión proteolítica por etapas de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante enzima de escisión de APP de sitio β (BACE), para generar el extremo N-terminal y γ -secretasa, para generar el extremo C-terminal (Selkoe, D.J., *Physiol Rev.*(2001) 81: 741-766). γ -Secretasa es un complejo de proteína transmembrana que incluye Nicastrin, Aph-1, PEN-2 y bien Presenilina-1 (PS-1) o bien Presenilina-2 (PS-2) (Wolfe, M.S. *et al.*, *Science* (2004) 305: 1119-1123). Se cree que PS-1 y PS-2 contienen los sitios catalíticos de γ -secretasa.

$A\beta_{40}$ es la forma más abundante de $A\beta$ sintetizada (80-90 %), mientras que $A\beta_{42}$ es la más estrechamente relacionada con la patogénesis de AD. En particular, las mutaciones en los genes APP, PS-1, y PS-2 que conducen a formas familiares, raras de AD implican agregados de $A\beta_{42}$ como las especies tóxicas fundamentales (Selkoe, D.J., *Physiol Rev.*, (2001) 81: 741-766). La evidencia actual sugiere que la $A\beta_{42}$ oligomérica, protofibrilar e intracelular juega un papel significativo en el proceso de la enfermedad (Cleary, J.P. *et al.*, *Nat Neurosci.* (2005), 8: 79-84). Los inhibidores de las enzimas que forman $A\beta_{42}$, tales como γ -secretasa, representan terapias potenciales que modifican la enfermedad para el tratamiento de AD.

La evidencia sugiere que una reducción en los niveles de $A\beta$ en el cerebro mediante inhibición de secretasa- γ puede evitar la aparición y progresión de AD (Selkoe, D. *Physiol. Rev.* (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., *J. Med. Chem.* (2001) 44: 2039-2060). Hay datos emergentes para el papel de $A\beta$ en otras enfermedades, incluyendo dificultad cognitiva leve (MCI), síndrome de Down, angiopatía cerebral amiloide (CAA), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), esclerosis lateral amiotrófica (ALS-D), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), y degeneración macular relacionada con la edad. Ventajosamente, los compuestos que inhiben secretasa- γ y reducen producción de $A\beta$ se podrían usar para tratar éstas u otras enfermedades dependientes de $A\beta$.

La producción en exceso y/o la eliminación reducida de $A\beta$ causa CAA (Thal, D. y col., *J. Neuropath. Exp. Nero.* (2002) 61: 282-293). En estos pacientes, los depósitos amiloides vasculares causan degeneración de paredes vasculares y aneurismas que pueden ser responsables del 10-15 % de apoplejías hemorrágicas en pacientes mayores. Como en AD, las mutaciones en el gen que codifica $A\beta$ conducen a una forma de aparición temprana de CAA, referida como hemorragia cerebral con amiloidosis del tipo Dutch, y los ratones que expresan esta proteína mutante desarrollan CAA que es similar para pacientes. Los compuestos que reducen niveles de $A\beta$ podrían reducir o evitar CAA.

DLB se manifiesta con alucinaciones visuales, ilusiones y parkinson. De forma interesante, las mutaciones AD familiares que causan depósitos de $A\beta$ pueden causar también cuerpos de Lewy y síntomas de DLB (Yokota, O. *et al.*, *Acta Neuropathol (Berl)* (2002) 104: 637-648). Adicionalmente, los pacientes esporádicos de DLB tienen depósitos de $A\beta$ similares a aquellos en AD (Deramecourt, V. *et al.*, *J Neuropathol Exp Neurol* (2006) 65: 278-288). Sobre la base de estos datos, $A\beta$ probablemente conduce a la patología de los cuerpos de Lewy en DLB y, por lo tanto, los compuestos que reducen los niveles de $A\beta$ podrían reducir o evitar DLB.

Aproximadamente el 25 % de los pacientes de ALS tienen demencia o afasia significativas (Hamilton, R.L. y col., *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522). La mayoría (~60 %) de estos pacientes, designados ALS-D, contienen

inclusiones positivas de ubiquitina compuestas principalmente de la proteína TDP-43 (Neumann, M. y col., *Science* (2006) 314: 130-133). Aproximadamente el 30 % de los pacientes de ALS-D tienen placas amiloides consistentes con que A β cause su demencia (Hamilton, R.L. *et al.*, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522). Estos pacientes serían identificables con los agentes que forman imágenes de amiloide y que potencialmente se pueden tratar con compuestos que reducen niveles de A β .

IBM es una enfermedad del músculo esquelético rara, degenerativa relacionada con la edad. La aparición de depósitos de A β en músculo con IBM y la recapitulación de varios aspectos de la enfermedad dirigiendo sobreexpresión de APP en músculo en ratones transgénicos sustenta el papel de A β en IBM (revisado en Murphy, M.P. *et al.*, *Neurology* (2006) 66: S65-68). Los compuestos que reducen niveles de A β podrían reducir o evitar IBM.

En la degeneración macular asociada con la edad, se ha identificado a A β como uno de varios componentes de drusas, depósitos extracelulares debajo del epitelio pigmentario retinal (RPE) (Anderson, D.H. *et al.*, *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256). Un estudio reciente ha mostrado vínculos potenciales entre A β y degeneración macular en ratones (Yoshida, T. *et al.*, *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800). Se han encontrado incrementos en deposición de A β y cataratas supranucleares en pacientes de AD (Goldstein, L.E. *et al.*, *Lancet* (2003) 361: 1258-1265). Los compuestos que reducen los niveles de A β podrían reducir o evitar la degeneración macular asociada con la edad.

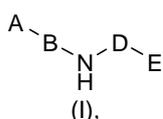
Los compuestos que inhiben gamma secretasa pueden ser útiles en tratar afecciones asociadas con pérdida de mielinación, por ejemplo esclerosis múltiple (Watkins, T.A., *et al.*, *Neuron* (2008) 60: 555-569).

Un reciente estudio de los investigadores del Georgetown University Medical Center sugiere que los inhibidores de gamma-secretasa pueden evitar daño a largo plazo de lesión traumática general (Loane, D. J., *et al.*, *Nature Medicine* (2009): 1-3).

Un enfoque lógico a niveles de A β reductores es bloquear la acción de las secretasas. Un enfoque complementario es reducir selectivamente la producción de A β 1-42 por la acción de ciertos compuestos que sirven para dirigir la escisión medida por γ -secretasa de APP para producir en su lugar formas más cortas de A β . Estas formas más cortas parecen agregarse menos fácilmente y las soluciones de las formas más cortas de A β son menos neurotóxicas que las soluciones de A β 1-42 (véase Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7 (2), 87-97). Así, los compuestos que reducen selectivamente producción de A β 1-42 y sus composiciones farmacéuticas son agentes benéficos que evitarán daño de sobreproducción de A β y son útiles en tratar enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, CAA y miositis de cuerpos de inclusión, DLB y otros trastornos donde A β está sobreproducida.

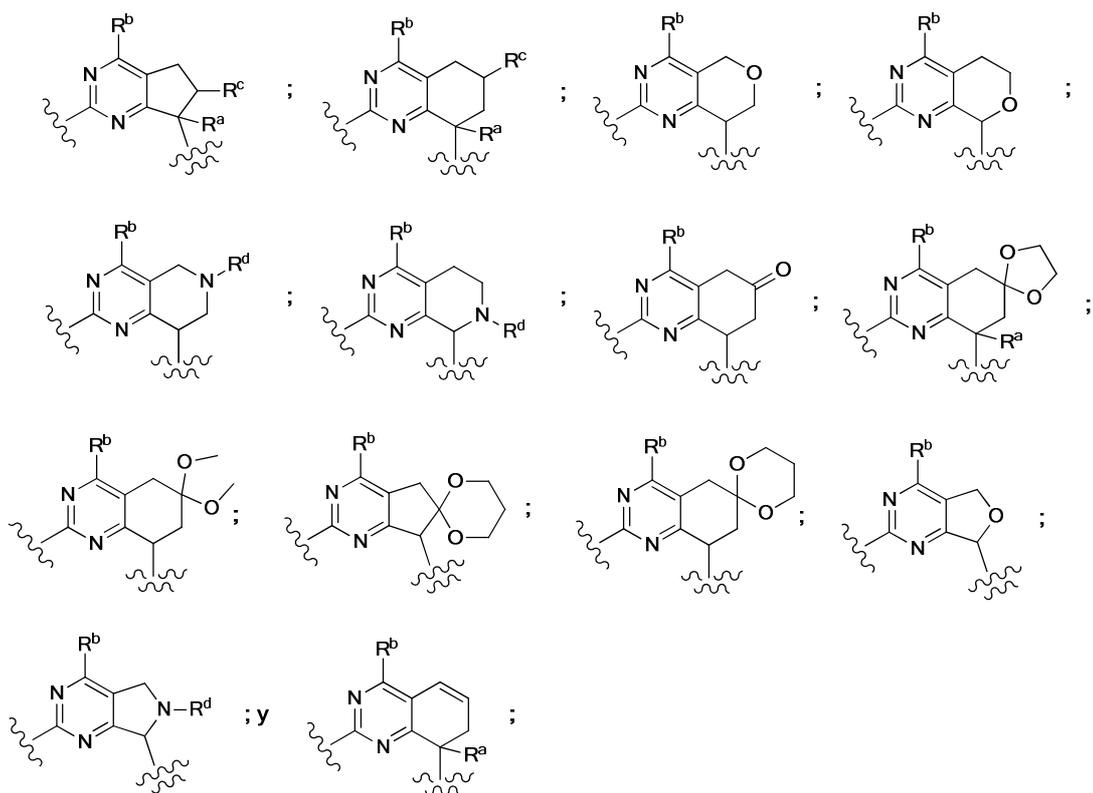
Sumario de la invención

En su primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃alcoxi-C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, metilamino y amino;
 D se selecciona de



indica el punto de unión del átomo de nitrógeno a la molécula parental;

5



indica el punto de unión al resto 'E';

10

R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ e hidroxi;

R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en el que la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con grupo alcoxi C₁₋₄; o, R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un enlace doble y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NR^z y S; en el que R^z se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₄; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxi, -NR^fR^g, oxo, dioxolano espirocíclico; en el que R^f y R^g están independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alcocarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆;

15

20

R^c se selecciona de hidrógeno, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfonilamido C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, cicloalquilamino C₃₋₇, hidroxi y alcoxi C₁₋₄;

25

R^d se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄alquilcarbonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, dialquilamino C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, en los que la parte alquilo del alcocarbonilo, el alquilcarbonilo y el alquilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de dialquilamino C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y E se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, (cicloalquilo C₄₋₇)alquilo C₁₋₄, bencilo, fenilo y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en los que el fenilo, la parte fenílica del bencilo y el anillo heteroaromático están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

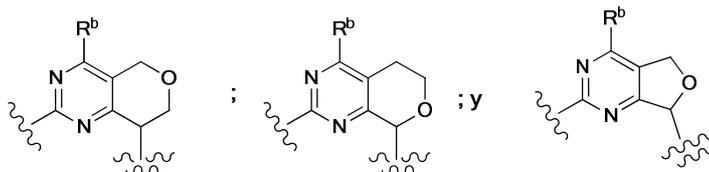
30

La presente invención se refiere a estos, así como a otros importantes fines descritos en el presente documento más adelante.

35

Descripción detallada de las realizaciones

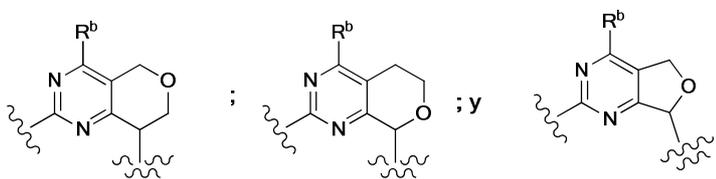
En una primera realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha expuesto anteriormente, en la que A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; y en la que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y cicloalquilo C₁₋₆. En una segunda realización, B se selecciona de fenilo y piridinilo, en los que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆ y halo. En una tercera realización, E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En una cuarta realización, D se selecciona de



En una quinta realización, R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en el que la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C₁₋₄.

En una sexta realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

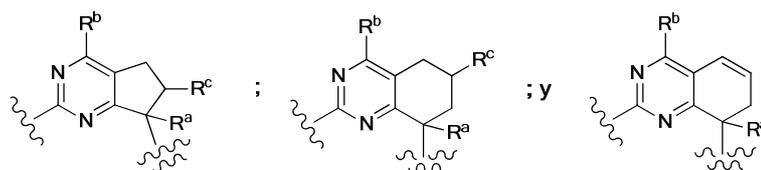
A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
 D se selecciona de



y
 R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a cinco miembros que contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z; en el que R^z se selecciona de alquilo C₁₋₆ y alcoxicarbonilo C₁₋₄; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, -NRⁱR^g, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en los que Rⁱ y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆.

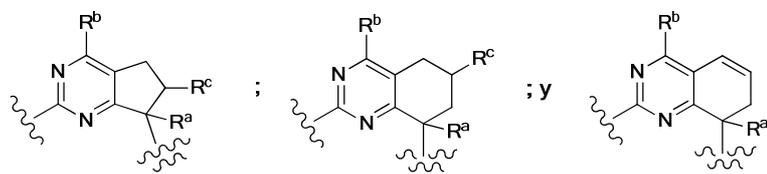
En una séptima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y
 D se selecciona de



En una octava realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

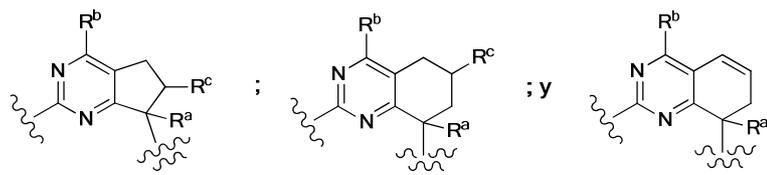
- 5 A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 10 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
 D se selecciona de



- 15 y
 R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en el que la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C₁₋₄.

20 En una novena realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

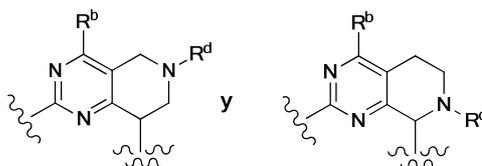
- 25 A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
 D se selecciona de



- 30 y
 35 R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z; en el que R^z se selecciona de alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₄; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, -NR^fR^g, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en los que R^f y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcóxicarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆.

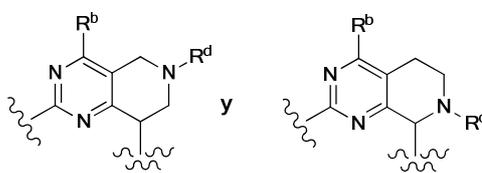
40 En una décima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 45 A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y
 D se selecciona de



En una undécima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

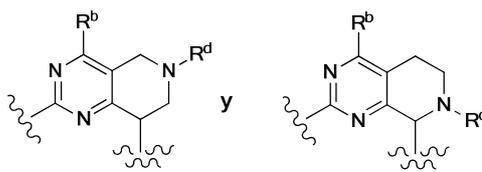
- 5 A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 10 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
 D se selecciona de



- 15 y
 R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en los que la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C₁₋₄.

20 En una duodécima realización del primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en el que dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆;
 B se selecciona de fenilo y piridinilo, en el que el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆ y halo;
 E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;
 D se selecciona de

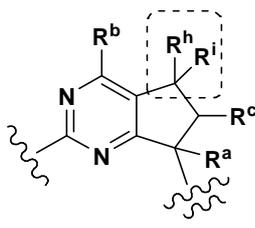


- 30 y
 R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z; en el que R^z se selecciona de alquilo C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₄; y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, -NR^fR^g, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en los que R^f y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcóxicarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆.

40 En una decimotercera realización del primer aspecto, la definición de A se amplía también para que incluya acilo, acetilo, nitrilo, CF₃, bromo y CH₂CN; y el anillo heteroaromático puede estar adicionalmente sustituido con CHF₂ y/o CN.

45 En una decimocuarta realización del primer aspecto, B también puede incluir pirimidinilo.

En una decimoquinta realización del primer aspecto, R^b como parte de D, puede incluir también SO₂alquilo C₁₋₆, acetilo y fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C₁₋₆; y en el que además el anillo como parte de R^z también puede incluir tetrahidrofuranilo espirocíclico. Además, D puede incluir también



en la que Rh, Ri =H, OH, o tomados conjuntamente forman C=O, C=N-OH o C=N-O-alquilo C₁₋₆.

- 5 En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que responden a la reducción de producción de péptido β-amiloide que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos que responden a la reducción de péptido β-amiloide en un mamífero en necesidad de la misma, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una primera realización del tercer aspecto dicho trastorno se selecciona de Enfermedad de Alzheimer (AD), Síndrome de Down, alteración cognitiva débil (MCI), angiopatía amiloide cerebral (CAA), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), esclerosis lateral amiotrófica (ALS-D), miositis de cuerpos de inclusión (IBM), degeneración macular relacionada con la edad y cáncer.
- 15 En una segunda realización del tercer aspecto, dicho trastorno se selecciona de Enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down. En una tercera realización del tercer aspecto, dicho trastorno es Enfermedad de Alzheimer.
- 20 Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones reveladas en el presente documento.

Se pueden encontrar aún otros aspectos y realizaciones en la divulgación proporcionada en el presente documento.

- 25 La descripción de la presente divulgación en el presente documento debería interpretarse de forma congruente con las leyes y principios de la formación de enlaces químicos. En algunos casos puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno con el fin de acomodar un sustituyente en cualquier localización dada.

- 30 Se entendería que los compuestos comprendidos por la presente divulgación son aquellos que son adecuadamente estables para usar como un agente farmacéutico.

Se desea que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lugar en esa molécula.

- 35 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo particular está designado antes del recitado del grupo. Por ejemplo, el término "haloalcoxi C₁₋₆" indica un grupo haloalcoxi que contiene uno a seis átomos de carbono y el término "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₂" indica un grupo alcoxi que contiene uno a cuatro grupos alcoxi unidos al resto molecular parental a través de un grupo alquilo de uno o dos átomos de carbono. Donde estas designaciones existen reemplazan a todas las otras definiciones contenidas en el presente documento.

- 40 Como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen referencia al plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- 45 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos alcoxi.

- 50 El término "alcoxialquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.

- 55 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono.

- El término “alquilamino,” como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHR^x$, en el que R^x es un grupo alquilo.
- 5 El término “alquilaminoalcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilamino unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.
- El término “alquilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.
- 10 El término “alquilsulfonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfonilo.
- El término “alquilsulfonilamido”, como se usa en el presente documento se refiere a $-C(O)NHS(O)_2R^x$ en el que R^x es un grupo alquilo.
- 15 El término “amino,” como se usa en el presente documento, se refiere a $-NH_2$.
- El término “carbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a $-C(O)-$.
- 20 El término “ciano”, como se usa en el presente documento, se refiere a $-CN$.
- El término “cicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico saturado que tiene de tres a catorce átomos de carbono y cero heteroátomos.
- 25 El término “(cicloalquil)alquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos cicloalquilo.
- El término “cicloalquilamino,” como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHR^x$, en el que R^x es un grupo cicloalquilo.
- 30 El término “cicloalquilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.
- El término “cicloalquilsulfonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al grupo molecular parental a través de un grupo sulfonilo.
- 35 El término “dialquilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son cada uno grupos alquilo.
- 40 El término “dialquilaminoalcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo dialquilamino unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi.
- El término “dialquilaminoalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos dialquilamino.
- 45 El término “dialquilaminoalquilcarbonilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo dialquilaminoalquilo unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.
- Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br e I.
- 50 El término “haloalcoxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.
- El término “haloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.
- 55 El término “hidroxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a $-OH$.
- El término “hidroxialquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, o tres grupos hidroxi.
- 60 El término “metilamino”, como se usa en el presente documento, se refiere a $-NHCH_3$.
- El término “oxo”, como se usa en el presente documento, se refiere a $=O$.
- 65

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_2-$.

Se entendería que la divulgación comprende todas las formas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de reducir la producción de péptido β -amiloide.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir también en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace individual asimétrico, por ejemplo debida a su impedimento estérico o a su tensión de anillo, puede permitir la separación de conformadores diferentes. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

La presente invención se desea para incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden generalmente prepararse por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procedimientos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado en lugar del reactivo no marcado empleado de lo contrario. Tales compuestos pueden tener una diversidad de usos potenciales, por ejemplo como estándares y reactivos en determinar actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, tales compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma híbrida y la presente divulgación incluye cada forma híbrida de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas híbridas de los compuestos de la presente divulgación que son solubles en agua o solubles en aceite o dispersables, que son, dentro del alcance del juicio médico bien fundamentado, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación es proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso deseado. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato; digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicas tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibencil-etilenodiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básicas incluyen etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Cuando sea posible que, para usar en terapia, se puedan administrar cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de fórmula (I), así como que sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, se puedan administrar como la materia prima, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. De acuerdo con ello, la divulgación proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente efectivas de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son como se describen anteriormente. El/los vehículo(s), diluyente(s), o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deletéreos para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la divulgación hay proporcionado un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica incluyendo mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La dosificación de los compuestos de Fórmula I para lograr un efecto terapéutico dependerá no sólo de factores tales como la edad, el peso y el sexo del paciente y el modo de administración, sino también en el grado de reducción de β -AP deseado y en la potencia del compuesto particular que se está utilizando para el trastorno particular de la enfermedad implicada. Se contempla también que el tratamiento y la dosificación del compuesto particular se puede administrar en forma de dosificación unitaria y que la forma de de dosificación unitaria se ajustaría de acuerdo con un experto en la técnica para reflejar el nivel de actividad relativo. La decisión en cuanto a la dosificación particular a emplearse (y el número de veces para administrarse por día) está dentro de la discreción del médico, y se puede variar por valoración de la dosificación en las circunstancias particulares de esta invención para producir el efecto terapéutico deseado.

Una dosis adecuada de un compuesto de Fórmula I o composición farmacéutica del mismo para un mamífero, incluyendo el hombre, que sufre de, o que probablemente sufre de cualquier afección relacionada con producción de β -AP como se describe en el presente documento, generalmente la dosis diaria será de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg y preferentemente, aproximadamente 0,1 a 2 mg/kg cuando se administra parenteralmente. Para administración oral, la dosis puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 75 mg/kg y preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal. El ingrediente activo se administrará preferentemente en dosis iguales de una a cuatro veces al día. Sin embargo, usualmente se administra una dosis pequeña, y la dosificación se incrementa gradualmente hasta que se determina la dosificación óptima para el huésped en tratamiento. De acuerdo con la buena práctica clínica, se prefieren administrar los compuestos actuales a un nivel de concentración que producirá un efecto antiamiloides efectivo sin causar cualesquiera efectos secundarios dañinos o adversos. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente de determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen la afección a tratarse, la elección de compuesto para administrarse, la vía elegida de administración, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo la bucal o la sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal, o parenteral (incluyendo inyecciones o infusiones subcutáneas, intracutáneas, intramusculares, intra-articulares, intrasinoaviales, intraesternales, intratecales, intralesionales, intravenosas, o intradérmicas). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo por unión en asociación del ingrediente activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones de aceite-en-agua o emulsiones de agua-en-aceite.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararon moliendo el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente agente aromatizante, conservante, dispersante y colorante.

Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se describe anteriormente y cubiertas de gelatina formadas cargadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de carga. Un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio puede también añadirse para incrementar la disponibilidad del medicamento cuando la cápsula es ingerida.

Además, cuando es deseado o necesario, se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes adecuados dentro de la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, y similares. Los comprimidos se formularon, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o soldando con fusión incompleta, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Se preparó una mezcla en polvo mezclando el compuesto, molido adecuadamente, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un ligando tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidina, un retardante de solución tal como parafina, un acelerados de resorción tal como una sal cuaternaria y/o agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa para granular, la mezcla en polvo puede hacerse pasar por la máquina compresora y el resultado son postas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se adhieran al comprimido formando moldes por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime después en comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar también con un vehículo inerte que

fluye libre y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin ir a través de las etapas de granulación o formación de postas. Se pueden proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco constituido por un revestimiento sellante de goma laca, un revestimiento de azúcar o de material polimérico, y un revestimiento pulido de cera. Se pueden añadir tintes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

5 Los fluidos orales tales como una solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria tal que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar resolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que se prepararon elixires por el uso de un vehículo no tóxico. Se pueden añadir también solubilizadores y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivo aromático tal como aceite de menta o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

10 Donde sea apropiado, se pueden microencapsular las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral. La formulación se pueden preparar también para prolongar o mantener la liberación como por ejemplo revistiendo o incrustando material particulado en polímeros, ceras, o similares.

15 Los compuestos de fórmula (I), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar también en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

20 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar también por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que están acoplados las moléculas de compuestos. Los compuestos pueden estar acoplados también con polímeros solubles como vehículos de fármacos marcables como objetivos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palitoílo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos que se desea que permanezcan en contacto íntimo con la epidermis de un receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede administrar a partir del parche por iontoforesis como se describe generalmente en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles, o aceites.

35 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear bien con una base parafínica o bien con una base de pomada mezclable en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas para el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas, pastillas, y enjuagues bucales.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo de tratamiento que se administra en la manera en la que se toma el rape, es decir por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones aceitosas del ingrediente activo.

60 Las formulaciones adaptadas para administración por inhalación incluyen espolvoreados o neblinas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores, o insufladores presurizados en dosis medidas.

65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes en suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Debería entenderse que además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que se han considerado para el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

La presente divulgación se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no se desean para limitar este alcance. Por el contrario, la presente divulgación abarca todas las alternativas, modificaciones y equivalentes y puede incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Así, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son para los propósitos de ilustración de ciertas realizaciones y están presentes para proporcionar qué se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la presente solicitud se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante, conjuntamente con procedimientos de síntesis en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones en ella según se aprecian por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan al mismo en su totalidad por referencia.

Los compuestos se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los agentes y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos más adelante, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de estimulación, se eligen para ser las condiciones estándar para esa reacción, que se reconocería fácilmente por cualquier experto en la técnica. Se entiende por un experto en la técnica que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente patentes para un experto en la técnica y se deben usar después procedimientos alternativos.

Los materiales de partida útiles para sintetizar los compuestos de la presente divulgación son conocidos para aquellos expertos en la técnica y pueden elaborarse fácilmente o están disponibles comercialmente.

Los siguientes procedimientos expuestos más adelante se proporcionan para propósitos ilustrativos y no se desean para limitar el alcance de las reivindicaciones. Se reconocerá que puede ser necesario preparar un compuesto tal en el que un grupo funcional esté protegido usando un grupo protector convencional después para retirar el grupo protector para proporcionar un compuesto de la presente divulgación. Los detalles que conciernen al uso de grupos protectores de acuerdo con la presente divulgación se conocen por aquellos expertos en la técnica.

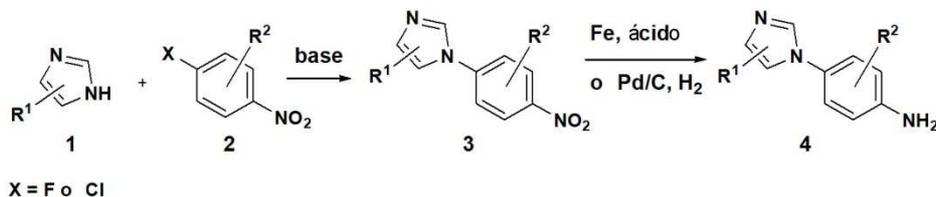
Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, que se incluyen en particular en los esquemas ilustrativos y en los ejemplos que siguen, se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas usadas son como sigue:

Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los Ejemplos se definen como sigue: "dba" para dibencilidenoacetona; "t-Bu" para terc-butilo; "DCM" para diclorometano; "LDA" para diisopropilamida de litio; "Ph" para fenilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "Et" para etilo; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "OAc" para acetato; "h" para horas, "min" para minutos; y "THF" para tetrahidrofurano.

Los ejemplos de procedimientos útiles para la producción de compuestos de esta divulgación se ilustran en los *Esquemas 1-24*. Los *Esquemas 1-3* esquematizan diferentes vías para la síntesis de fragmentos de anilina sustituidos usados en la preparación de compuestos del título. Como se ilustra en el *Esquema 1*, se puede añadir una diversidad de heterociclos sustituidos 1, incluyendo pero no limitados a 1*H*-imidazol, 4-metil-1*H*-imidazol, 4-cloro-1*H*-imidazol, 4-(difluorometil)-1*H*-imidazol a cloro- o fluoronitroarenos sustituidos 2, incluyendo pero no limitados a 2-cloro-4-nitroanisol, en condiciones básicas para proporcionar nitroarenos sustituidos con heteroarilos 3. La reducción de los compuestos 3 usando reactivos que incluyen hierro en medio ácido o hidrogenación catalítica, empleando catalizadores tales como paladio en carbono u otros catalizadores conocidos por un experto en la técnica, proporciona anilinas sustituidas 4. Mientras que el *Esquema 1* ilustra la preparación de 4-(1*H*-imidazol-1-il)anilinas 4, se reconocería por un experto en la técnica que este procedimiento es ampliamente aplicable a la síntesis de otras 4-heteroarilanilinas, incluyendo pero no limitadas a 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilinas y 4-(1*H*-1,2,3-

triazol-1-il)anilinas diversamente sustituidas. Además, se pueden usar nitropiridinas sustituidas en lugar de los nitroarenos de fórmula 2 para proporcionar definitivamente piridinas aminosustituidas.

Esquema 1



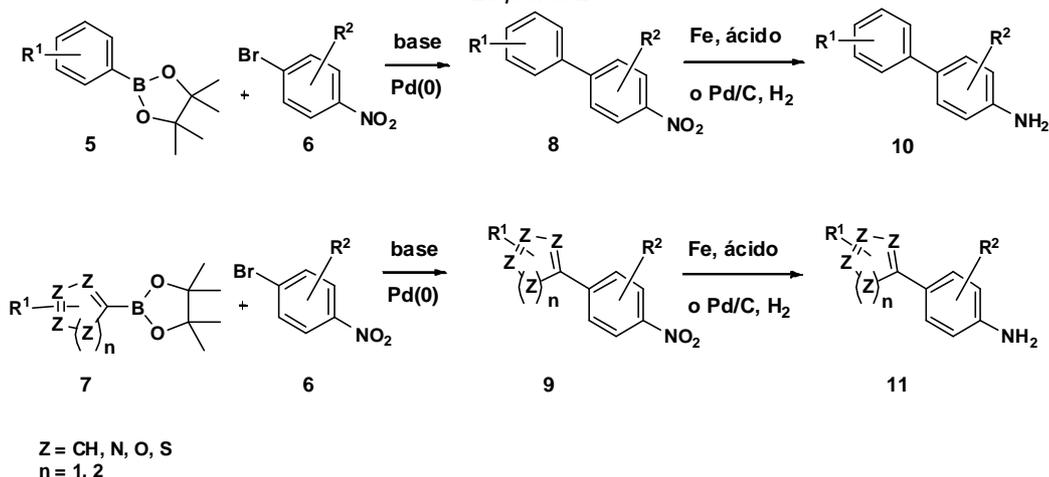
5

Los procedimientos adicionales para crear anilinas sustituidas dependen del acoplamiento catalizado por paladio de haluros de arilo o de haluros de heteroarilo a ácidos bóricos (la reacción de acoplamiento de Suzuki). Como se muestra en Esquema 2, las biarililinas 10 y 11, y sus precursores de nitro 8 y 9, se pueden crear por el acoplamiento de un arilo o de ésteres bóricos de heteroarilo 5 y 7, respectivamente, a haluros de arilo sustituidos 6, incluyendo 1-bromo-2-metoxi-4-nitrobenzoceno. Alternativamente, los compañeros de acoplamiento pueden revertirse como se muestra en el Esquema 3, donde el acoplamiento de un haluro de arilo 12 o de un haluro de heteroarilo 14 al éster bórico del nitroarilo 13 crea los nitroarenos sustituidos 8 y 9, respectivamente.

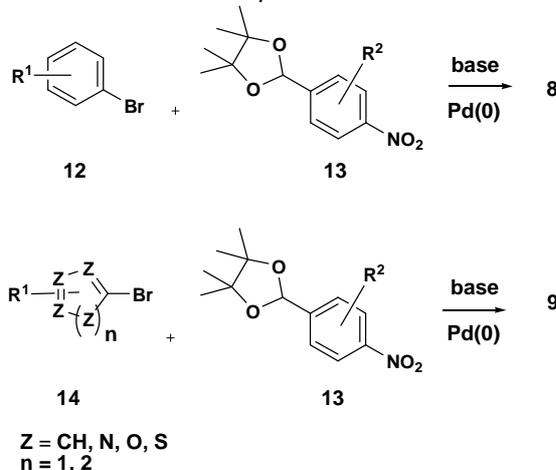
10

15

Esquema 2



Esquema 3

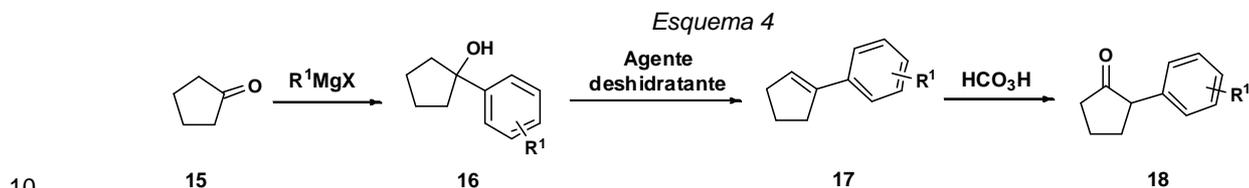


20

Estos esquemas de reacción generales se desean como ilustraciones de un procedimiento de reacción general que es altamente tolerante de una diversidad de grupos funcionales, y estos procedimientos no están limitados por las estructuras específicas mostradas en los Esquemas 2 y 3. Aquellos expertos en la técnica reconocerán también que procedimientos similares que incluyen el acoplamiento de Stille de haluros de arilo o de haluros de heteroarilo son excelentes procedimientos para preparar las anilinas necesarias o sus precursores de nitro.

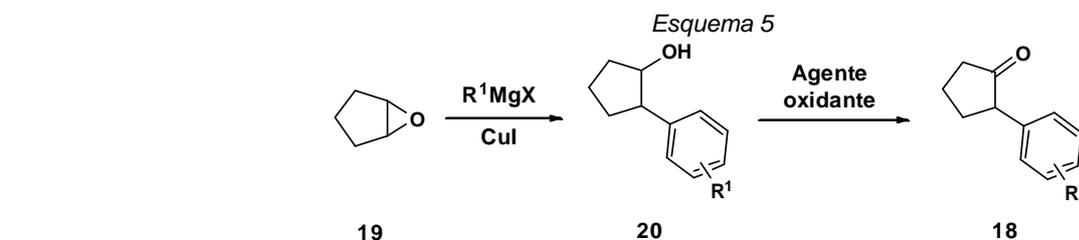
25

Los siguientes esquemas esquematizan diferentes vías para la síntesis de 2,4-dicloro-7-aryl-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinas usadas en la preparación de los compuestos del epígrafe. Como se ilustra en el *Esquema 4*, la ciclopentanona 15 puede reaccionar con una diversidad de haluros de arilmagnesio produciendo alcoholes terciarios 16. En la presencia de agentes deshidratantes, tales como ácidos minerales o cloruro de tionilo, estos alcoholes terciarios pueden sufrir eliminación de agua para proporcionar olefinas 17. Tras tratamiento con agentes peroxidantes, tales como ácido perbórmico, las olefinas 17 pueden transformarse en 2-aryl-ciclopentanonas 18. Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* 2008, 2, 225-228.



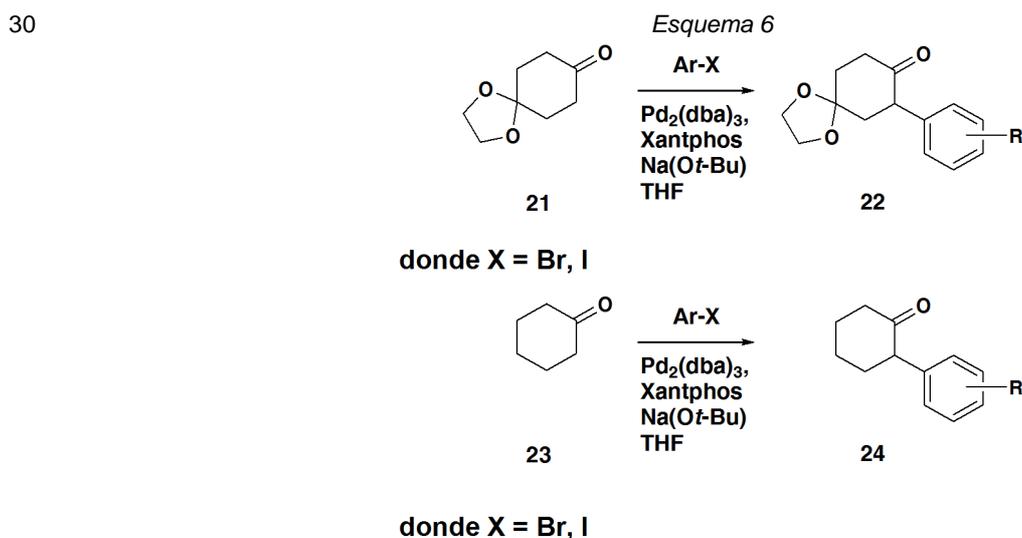
15

Alternativamente, como se indica en el *Esquema 5*, se pueden preparar 2-aryl-ciclopentanonas 18 por tratamiento de ciclopentenóxido 19 con diversos haluros de alquilmagnesio, en la presencia de sales de cobre, tales como yoduro de cobre, seguidas por oxidación de alcoholes 20 resultantes. La citada oxidación puede llevarse a cabo por un número de agentes de oxidación conocidos por aquellos expertos en la técnica, con resultados superiores logrados por el uso de peryodinano de Dess-Martin. Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155-4156.



25

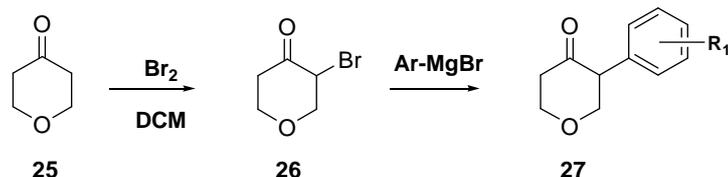
Las cetonas adicionales útiles en la preparación de compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar usando el procedimiento descrito en O. Dirat y col., *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 1295. Este procedimiento, descrito en el *Esquema 6*, depende de alfa-arilación (Fox y col., *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 1360) de cetonas 21 disponibles que incorporan acetales o cetales en la posición 4. Los materiales de partida cetonas 21 correspondientes están comercialmente disponibles o pueden prepararse fácilmente por aquellos expertos en la técnica, y se puede usar una diversidad de acetales, incluyendo los cetales de etilenglicol mostrados o los cetales de otros alcoholes mostrados incluyendo 1,3-propanodiol, metanol, etanol, y otros. Esta química trabaja igualmente bien produciendo alfa-aryl-cetonas 24 insustituídas.



35

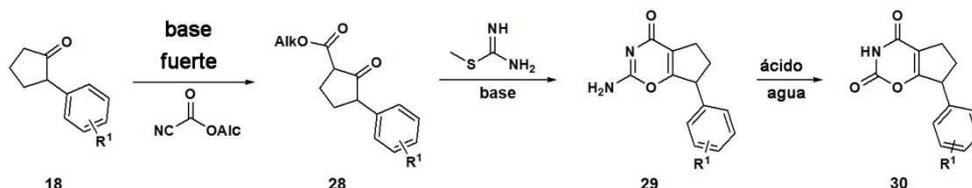
Se pueden preparar alfa-aryl-cetonas adicionales usando la química mostrada en el *Esquema 7*, donde se bromina tetrahidro-4H-piran-4-ona, usando bromo o diclorometano o hidrottribromuro de pirrolidina como un agente de brominación. La alfa-bromocetona resultante se puede hacer reaccionar con un reactivo de Grignard, y después de la migración del grupo arilo se obtiene la alfa-aryl-cetona 27 deseada.

Esquema 7



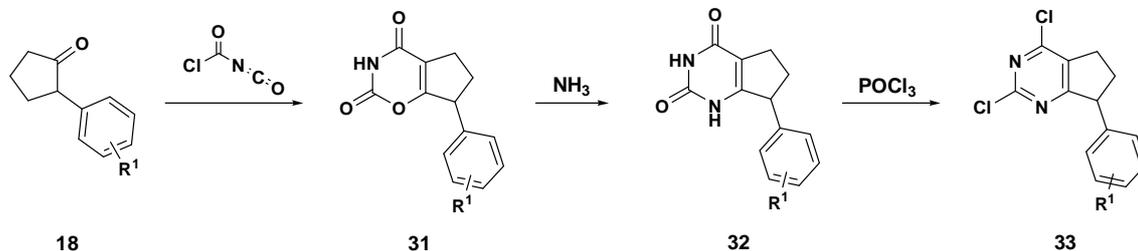
Como se indica en el Esquema 8, se pueden desprotonar las 2-arilciclohexanonas 18 con una base fuerte, tal como LDA y se pueden tratar con alquilcianoformiato para dar cetoésteres 28, que tras la reacción con 2-metil-2-tiopseudourea proporcionan 2-amino-7-aril-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazina-4(5H)-onas 29. Los últimos compuestos sufren hidrólisis catalizada por ácido formando 7-aril-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazina-2,4(3H,5H)-dionas 30. Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jørgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 3035-3038.

Esquema 8



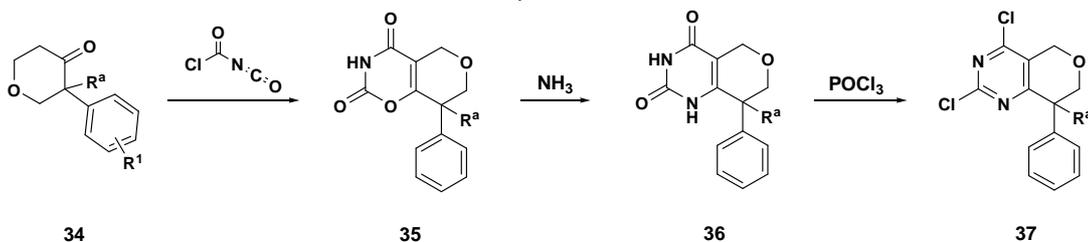
Alternativamente, están disponibles 7-aril-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazina-2,4(3H,5H)-dionas 31 por reacción de 2-arilciclohexanonas 18 con *N*-(clorocarbonil)isocianato (Esquema 9). El tratamiento subsiguiente de 7-aril-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazina-2,4(3H,5H)-dionas 31 con amoníaco en agua, seguido por clorinación con oxocloruro de fósforo proporciona 2,4-dicloro-7-aril-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinas 33.

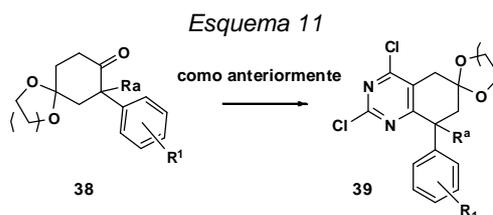
Esquema 9



En una manera similar a la síntesis descrita en el Esquema 9, se pueden hacer reaccionar cetonas adicionales con *N*-(clorocarbonil)isocianato para proporcionar oxazina dionas adicionales 35 que pueden hacerse reaccionar con amoníaco para proporcionar las pirimidinadionas 36 (Esquema 10). La cloración proporciona después los diclorhidratos intermedios 37. En una manera similar, esta química se puede llevar a cabo usando las cetonas protegidas por cetal producidas en el Esquema 6 preparando las dicloropirimidinas condensadas correspondientes (Esquema 11).

Esquema 10

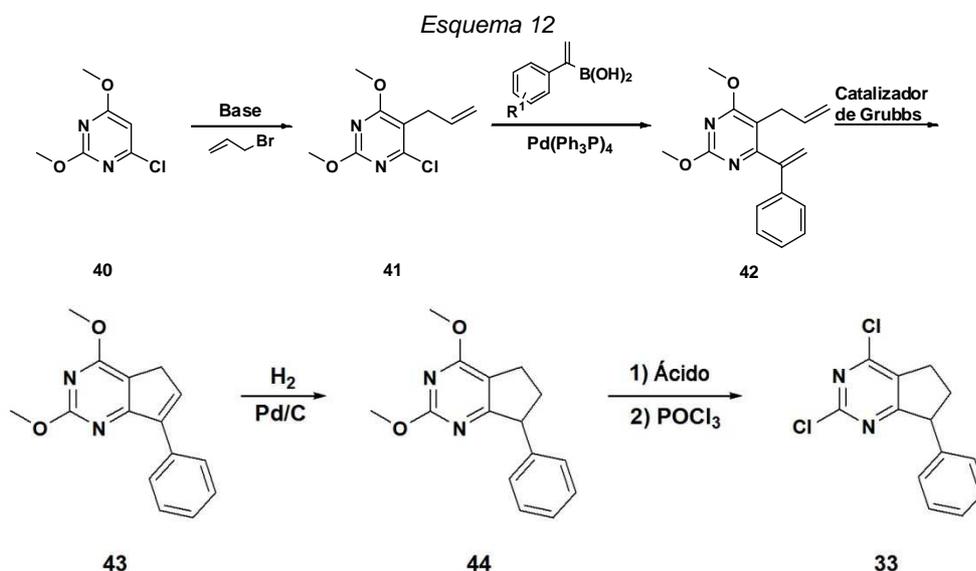




5 La síntesis de 2,4-dicloro-7-aryl-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]pirimidinas 33 podría llevarse a cabo también de acuerdo con la vía descrita en el *Esquema 12*. La 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina 40 podría desprotonarse con una base fuerte, tal como *n*-butilitio o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y desactivarse con bromuro de alilo para dar 5-alil-4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina 41. Nencka, R.; Votruba, I.; Hřebabecký, H.; Jansa, P.; Tloušťová, E.; Horská, K.; Masojídková, M.; Holý, A. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6016-6023. El último compuesto puede reaccionar con ácidos α -estirilbóricos en la presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, para proporcionar compuestos de fórmula 42 que pueden sufrir metátesis de olefina de cierre de anillo en condiciones de Grubb formando 2,4-dimetoxi-7-aryl-5H-ciclopenta[d]pirimidinas 43. Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003, First Edition, Wiley-VCH. El doble enlace en compuestos 43 se puede reducir para dar 2,4-dimetoxi-7-aryl-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinas 44, que tras hidrólisis catalizada por ácidos, seguida por clorinación con oxiclورو de fósforo proporcionan intermedios 33.

10

15

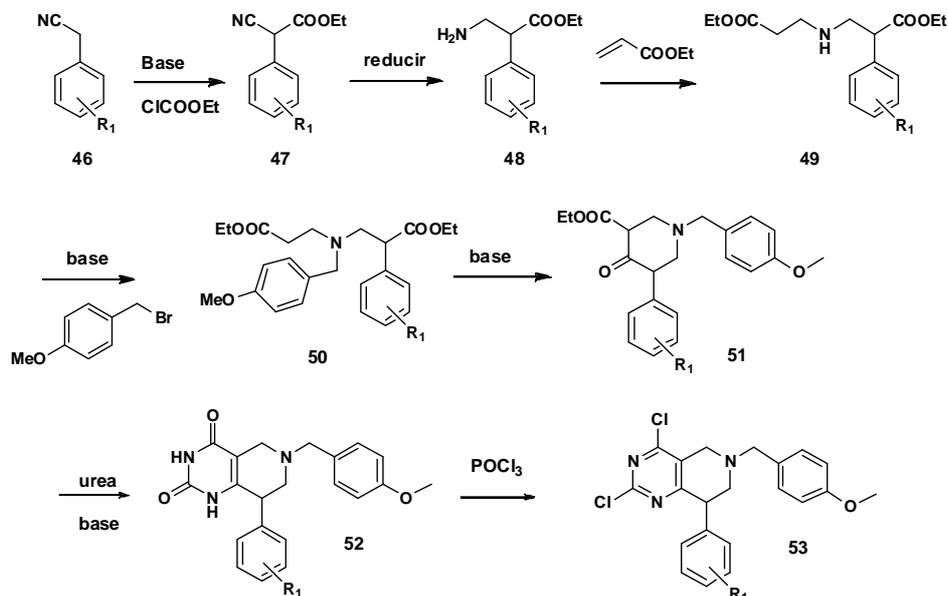


20 Los miembros adicionales de la clase de compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar como se muestra en el *Esquema 13*. La carboxilación de benzonitrilo seguida de reducción simple usando catálisis metálica (paladio en carbono o procedimientos similares) proporciona el éster beta-amino sustituido 48. La condensación con un éster acrílico proporciona intermedio 49, que puede alquilarse sobre nitrógeno bien para proporcionar directamente acceso a sustituyentes R^d , o bien usando la química mostrada puede protegerse con un grupo *p*-metoxibencilo para posterior desprotección e introducción de R^d . El intermedio 50 se cicla después en la presencia de base (usualmente $KOt-Bu$) para proporcionar el beta-cetoéster 51. La condensación del beta-cetoéster 51 con urea en condiciones básicas proporciona el intermedio de pirimidina diona 52, que se puede clorar después en condiciones estándar para proporcionar el dicloruro 53. Este dicloruro puede convertirse en compuestos de la reivindicación 1 en el modo usual (véase más adelante).

25

30

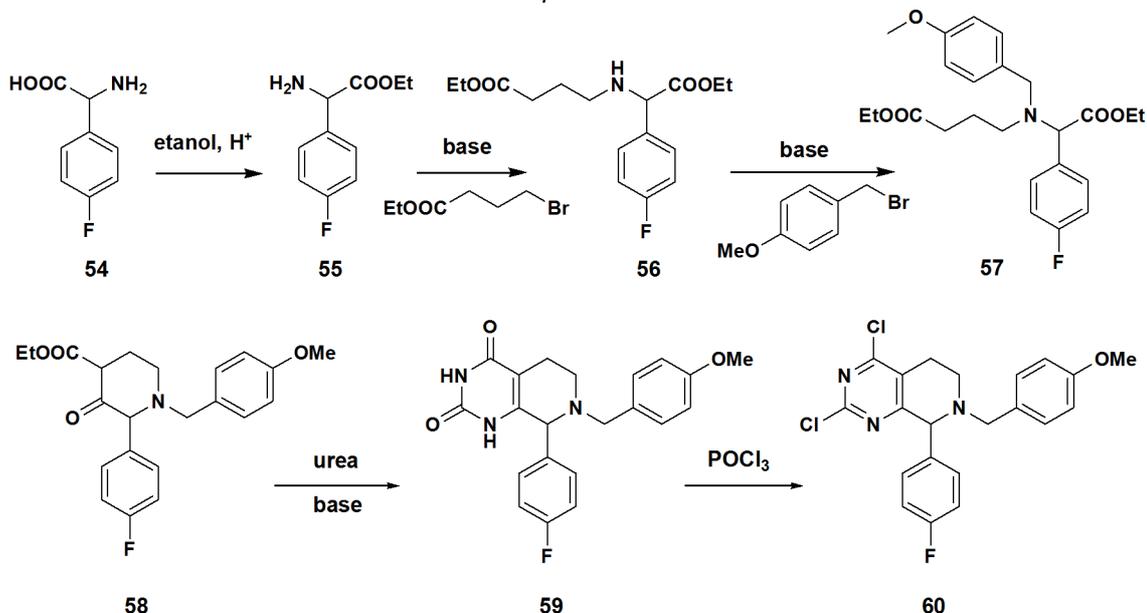
Esquema 13



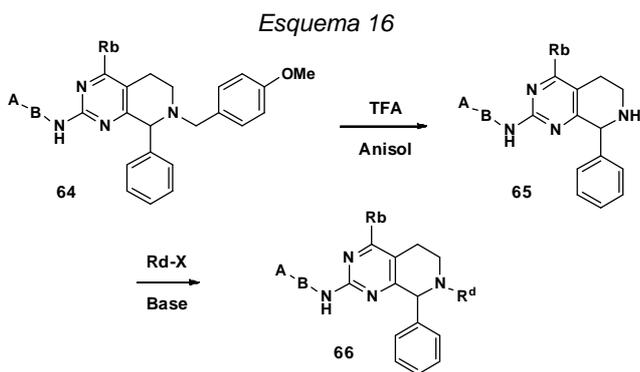
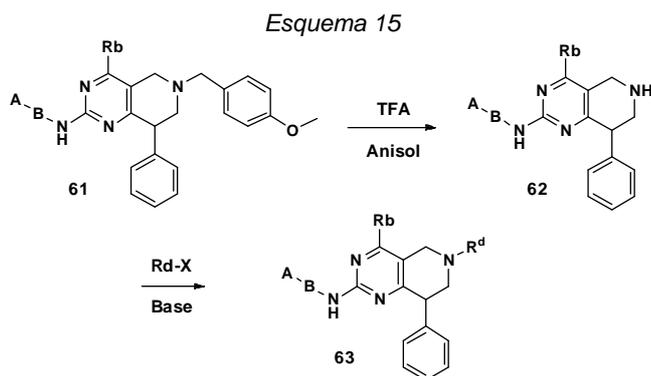
- 5 Los miembros adicionales de la clase de compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar como se muestra en el Esquema 14. La esterificación de un aminoácido seguida por la alquilación con 4-bromobutirato de etilo proporciona el intermediario 56, que puede alquilarse sobre nitrógeno bien para proporcionar directamente acceso a sustituyentes R^d, o bien usando la química mostrada puede protegerse con un grupo p-metoxibencilo para posterior desprotección e introducción de R^d. El intermediario 57 se cicla después en la presencia de base (usualmente KO^t-Bu) para proporcionar el beta-cetoéster 58. La condensación del beta-cetoéster 58 con urea en condiciones básicas proporciona el intermediario de pirimidina diona 59, que se puede clorar después en condiciones estándar para proporcionar el dicloruro 60. Este dicloruro puede convertirse en compuestos de la reivindicación 1 en el modo usual (véase más adelante).

15

Esquema 14



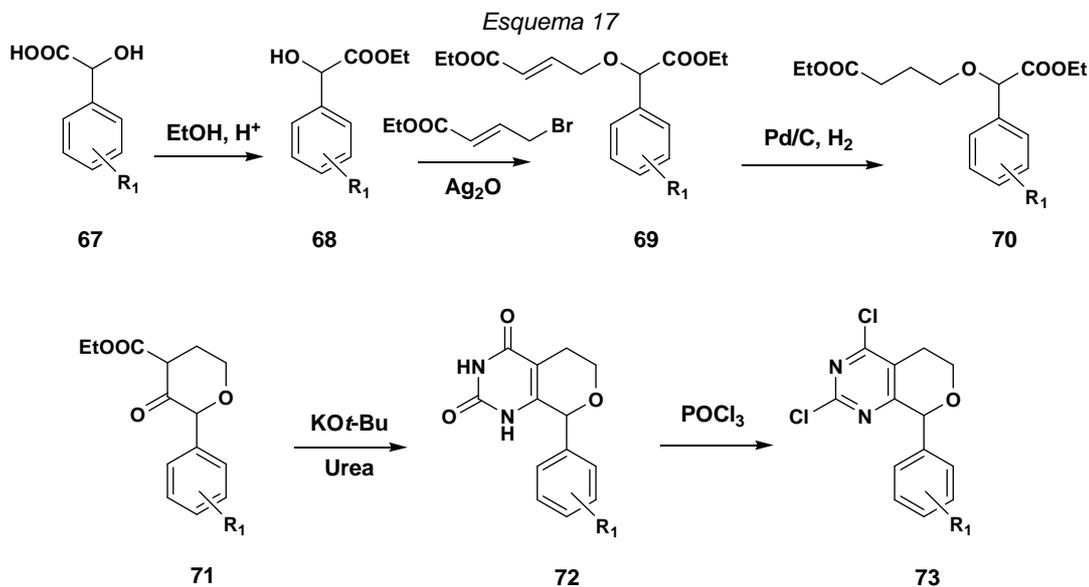
- 20 Como se muestra en el Esquema 15, el grupo dimetoxibencilo usado protegiendo el átomo de nitrógeno en compuestos de estructura 61 se puede desproteger, por ejemplo por la acción de un ácido fuerte (TFA en la presencia de anisol como un desoxidante de cationes) para proporcionar la amina libre, que puede derivatizarse adicionalmente, por ejemplo por acilación, sulfonilación, o alquilación en los modos usuales preparando compuestos adicionales de la reivindicación 1. De forma similar, el isómero posicional 64 amina como se muestra en el Esquema 16 participa en química idéntica accediendo a una clase adicional de compuestos de la reivindicación 1.



5

Los análogos adicionales se pueden preparar por la química detallada en el *Esquema 17*. La formación del éster a partir de hidroxiácidos comerciales 67 en condiciones de Fisher está seguida por alquilación del alcohol en catálisis de óxido de plata (I). La reducción de la olefina y la ciclación da el beta-cetoéster 71. La formación de la pirimidina diona con KOt-Bu y urea seguida por clorinación con POCl₃ da el dicloruro 73, que se transfiere al periodo siguiente para compuestos de la reivindicación 1 como se describe en el *Esquema 22*.

10

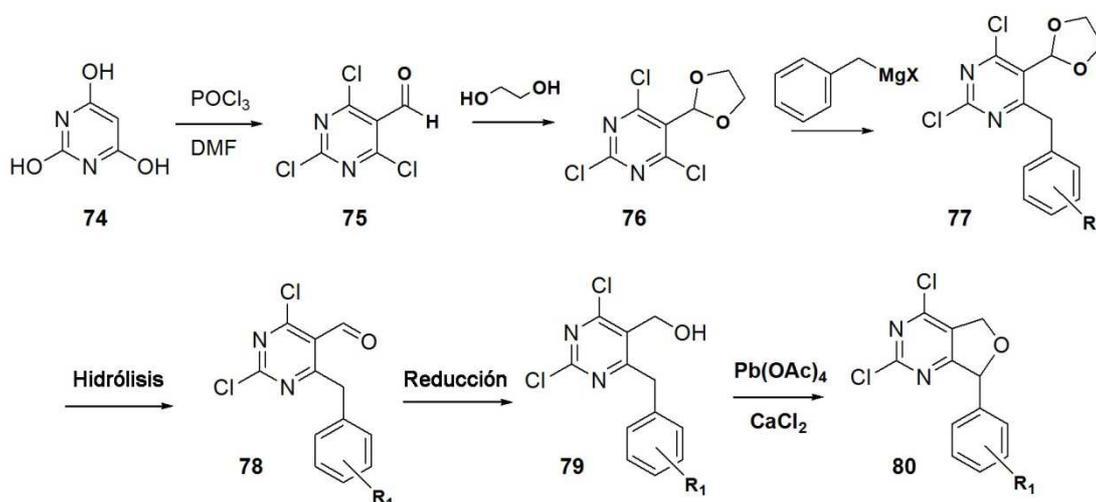


15

Los análogos adicionales se pueden preparar usando la química mostrada en el *Esquema 18*. La reacción de pirimidina-2,4,6-triol con POCl₃ en DMF proporciona el aldehído clorinado 75. La protección del aldehído está seguida por reacción con un agente de Grignard produciendo el reactivo de dicloruro 77. Después de desprotección hidrolítica y de reducción del aldehído al alcohol, el anillo de tetrahydrofurano se puede cerrar por la acción de tetraacetato de plomo para proporcionar el dicloruro 80 sustituido que se puede usar de acuerdo con los procedimientos descritos más adelante preparando compuestos adicionales de la reivindicación 1.

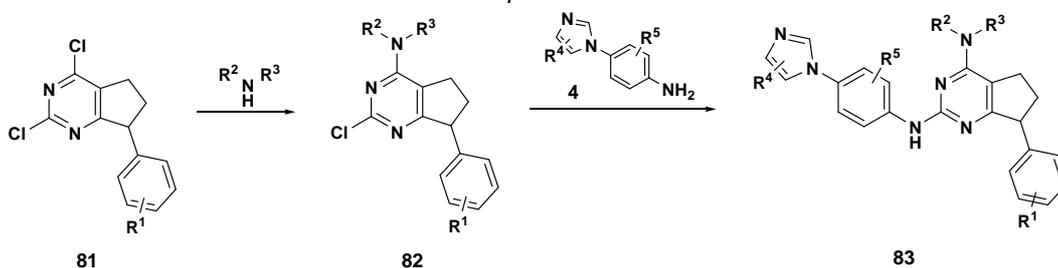
20

Esquema 18



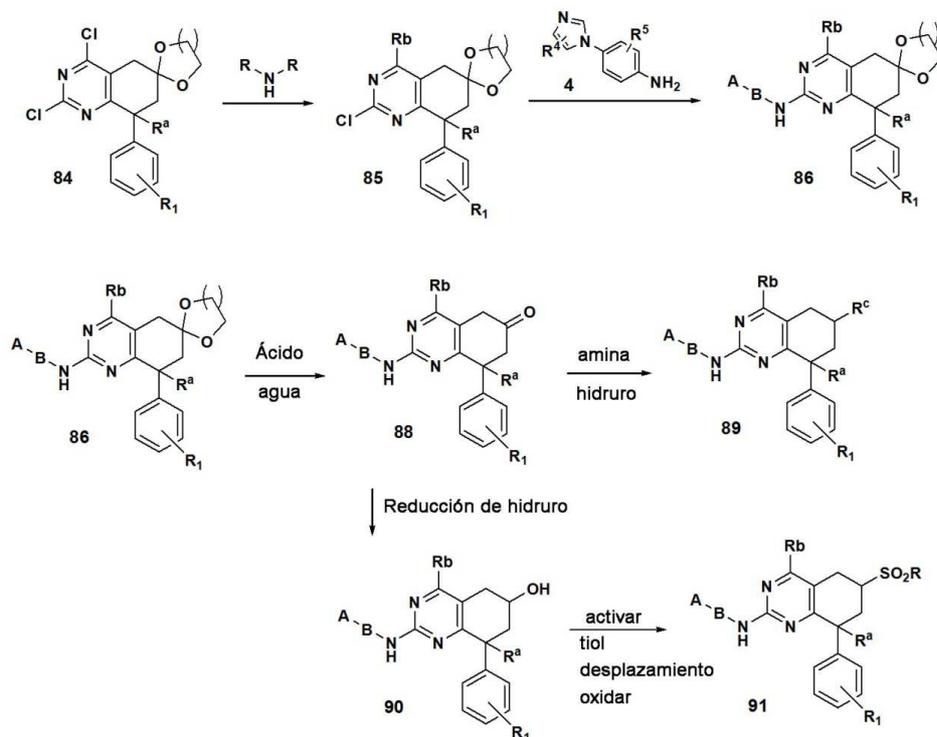
- 5 2,4-dicloro-7-aryl-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinas 81 reaccionan selectivamente con aminas primarias y secundarias para dar derivados de 2-amino 82, que se pueden acoplar en calentamiento con anilinas 4 formando compuestos del epígrafe 83. (Esquema 19). El citado acoplamiento se puede llevar a cabo bien en condiciones ácidas (por ejemplo, usando ácido acético), o bien en condiciones básicas, (por ejemplo, usando hidruro de sodio). Alternativamente, el acoplamiento puede completarse en catálisis metálica, con condiciones conocidas en la bibliografía, por ejemplo el uso de catalizador Xantphos de paladio en la presencia de una base fuerte (NaOt-Bu) o Na₂CO₃ en una mezcla codisolvente acuosa (normalmente THF/agua o dioxano/agua).
- 10

Esquema 19



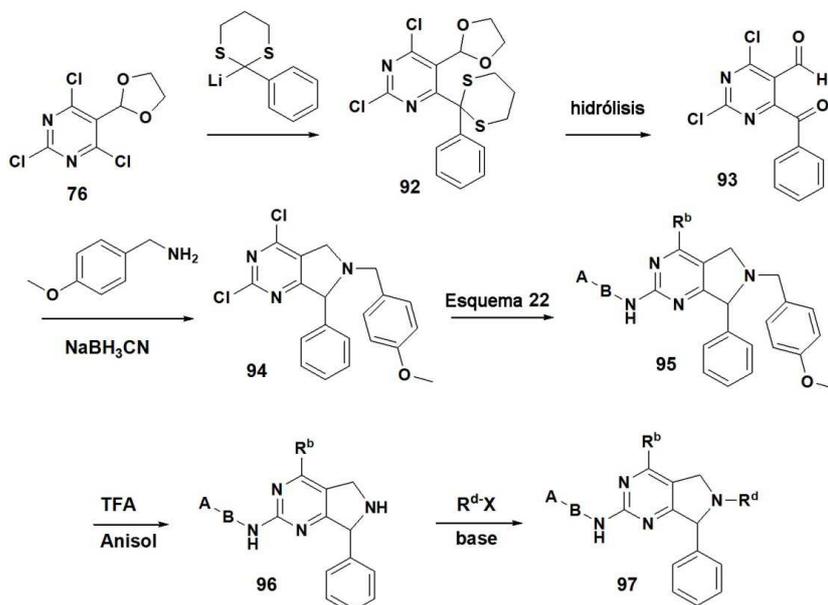
- 15 Los compuestos adicionales de la reivindicación 1 pueden prepararse por condensación de los dicloruros que contienen cetal apropiados con aminas y anilinas en la manera ya descrita preparando intermedios 86 (Esquema 20). La desprotección del cetal, por ejemplo con ácido acuoso produce la cetona 88 que es un intermedio muy útil para la producción de compuestos adicionales. La cetona puede estar directamente condensada con aminas en condiciones reductoras (alquilación reductora) preparando compuestos de amina sustituidos 89. Alternativamente, la cetona se puede reducir con reactivos de hidruro tales como NaBH₄ o LiAlH₄ para proporcionar el alcohol. El alcohol 90 puede activarse, por ejemplo como el metanosulfonato, y después puede desplazarse con nucleófilos que incluyen tioles, azida u otros nucleófilos. La oxidación del tiol prepara el sulfóxido y la sulfona. La reducción de la azida produce una entrada fácil en la amina, que puede también alquilarse adicionalmente produciendo compuestos adicionales de la reivindicación 1.
- 20
- 25

Esquema 20

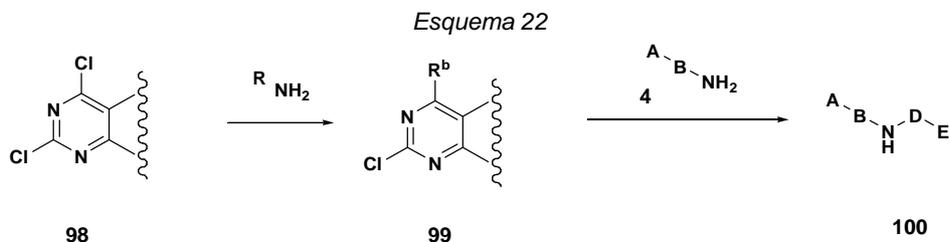


Un procedimiento adicional para la preparación de análogos de la reivindicación 1 se describe en el *Esquema 21*. Empezando de nuevo con el aldehído 76, la adición del feniliditiano litiado proporciona intermedio 92. La desprotección de los grupos protectores proporciona el cetoaldehído 93, que puede cerrarse a la pirrolidina sustituida 94 por alquilación reductora secuencial. La amina puede bien introducir directamente un sustituyente R^d deseado, o bien como se describe en el esquema se puede usar una amina que introduce un grupo protector (incluyendo 4-metoxibencil). De acuerdo con los procedimientos en el presente documento, el dicloruro así obtenido se puede transformar en compuestos de la reivindicación 1. Los análogos adicionales se pueden preparar después por desprotección del grupo 4-metoxibencilo usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la técnica, tales como TFA con anisol como un desoxidante de cationes, seguido por alquilación, acilación, o sulfonilación adicional usando procedimientos conocidos.

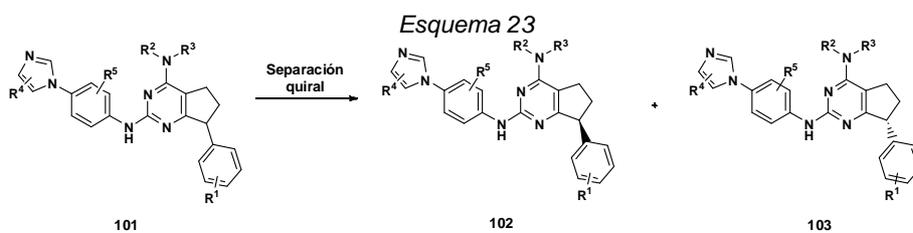
Esquema 21



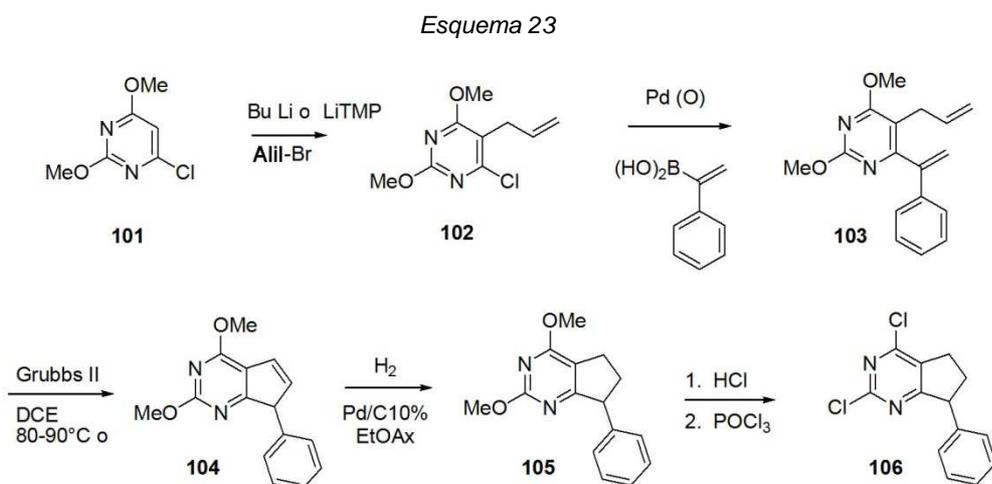
En un modo general, los dicloruros de pirimidina adicionales preparados usando los procedimientos anteriormente descritos, u otros procedimientos conocidos en la técnica se pueden transformar en análogos adicionales de la reivindicación 1 como se demuestra en el Esquema 22. Los dicloruros de pirimidina se hacen reaccionar con aminas para proporcionar los cloruros 99 que corresponden a las estructuras D-E según se describen en la reivindicación 1, donde el enlace que une la estructura D-E al fragmento ABNH se activa como un grupo cloruro desplazable. Los compuestos del epígrafe de la reivindicación 1 se preparan después condensando los cloruros 99 con las anilinas ABNH₂ de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos (*Esquema 19*).



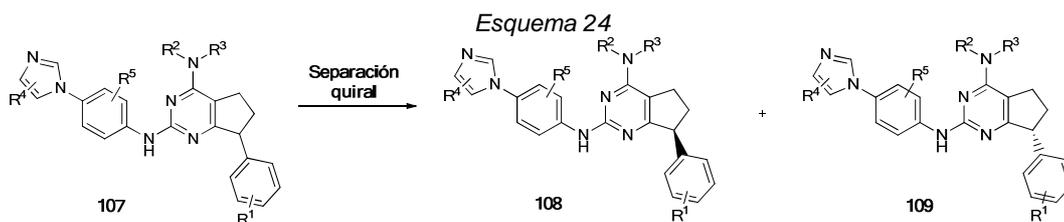
Los compuestos del epígrafe racémicos se pueden separar por procedimientos quirales conocidos para una persona razonable experta en las técnicas, para proporcionar enantiómeros individuales (*Esquema 23*). Esto se demuestra más adelante en las series de ciclopenta[*d*]pirimidina, pero se aplica igualmente a los otros compuestos racémicos descritos en el presente documento.



Un procedimiento adicional para producir compuestos de la reivindicación 1 se demuestra en el *Esquema 23*. La 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina 101 comercial se puede desprotonar usando bien butillitio o bien tetrametilpiperidina de litio seguida por alquilación produciendo la pirimidina protegida 102. El acoplamiento de Suzuki de ácido fenilvinilbórico en catálisis de paladio proporciona el dieno 103 que se puede ciclar eficientemente por metátesis de cierre de anillo usando afecciones estándar con catalizador de Grubbs II. La olefina se puede reducir después para proporcionar intermedio 105. La desprotección y la cloración en condiciones estándar proporcionan una vía adicional fabricando dicloruros 106 que pueden convertirse a compuestos de la reivindicación 1 usando la química mostrada en el *Esquema 22*.



Los compuestos del epígrafe racémicos se pueden separar por procedimientos quirales conocidos para una persona razonable experta en las técnicas, para proporcionar enantiómeros individuales (*Esquema 24*). Esto se demuestra más adelante en las series de ciclopenta[*d*]pirimidina, pero se aplica igualmente a los otros compuestos racémicos descritos en el presente documento.



5 “HPLC” es una abreviatura usada en el presente documento para cromatografía líquida de alta presión. “CL-EM” se refiere a cromatografía líquida de alta presión llevada a cabo de acuerdo con la definición de HPLC con un detector de espectrometría de masas. Condiciones del disolvente de la HPLC: Cuando se describe como realizados en “condiciones convencionales”, las muestras se disolvieron en metanol (1 mg/ml) y se ejecutó usando un programa de gradiente con un caudal de disolvente de 1,0 ml/min. HPLC preparatoria de fase inversa: Cuando se describe que se lleva a cabo en “condiciones convencionales”, se disolvieron muestras (aprox. 20 mg) en metanol (10 mg/ml) y se purificó en una columna de 30 mm X 100 mm Waters-Atlantis S5 usando una elución con gradiente de 10 minutos desde 0 % hasta 100 % de tampón B en tampón A (tampón A = CH₃OH al 10 %/ agua al 90 %/TFA al 0,1 % y tampón B = MeOH al 90 %/agua al 10 % /TFA al 0,1 %) a 40 ml/minuto.

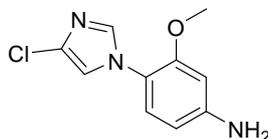
15 Los espectros de RMN de protón se obtuvieron en un espectrómetro Bruker 400 ó 500. Los datos hacen están referenciados con respecto a la señal del disolvente.

Los ejemplos proporcionados pretenden ayudar a comprender con más detalle la presente divulgación. Los materiales particulares empleados, especies y condiciones pretenden ilustrar con más detalle las realizaciones específicas de la invención.

20 SÍNTESIS DE INTERMEDIOS

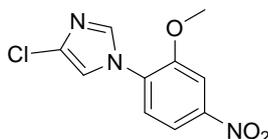
Preparación A

25 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina



30 Intermedio A(1)

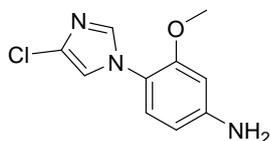
4-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol



35 Una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (5,0 g, 48,8 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (9,15 g, 48,8 mmol) y escamas de hidróxido potásico (2,74 g, 48,8 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se calentó a 80 °C durante 20 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se vertió en 800 ml de agua con agitación vigorosa. El precipitado amarillo-naranja resultante se recogió por filtración a vacío usando un embudo de vidrio sinterizado grueso. El sólido húmedo se transfirió a un matraz de Erlenmeyer de 1 litro. Se añadió etanol absoluto (250 ml) al matraz y la suspensión resultante se calentó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución transparente se enfrió hasta ta y el producto deseado cristalizó lentamente. Después de 2 h, el sólido cristalino se recogió por filtración a vacío y se aclaró con 100 ml de etanol nuevo. El sólido se secó a alto vacío para proporcionar 4-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (5,2 g, 42 % de rendimiento) como un sólido cristalino blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 254,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 7,76 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H).

Preparación A

4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina

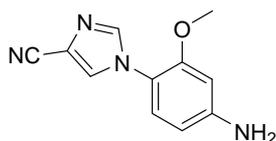


5

Se añadió polvo de hierro de malla 325 (4,6 g, 82 mmol) a un matraz de fondo redondo de 500 ml cargado con una mezcla de 4-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol (5,2 g, 20,5 mmol), etanol absoluto (100 ml), y ácido acético glacial (50 ml). Se unió al matraz un condensador de reflujo enfriado con agua y la mezcla heterogénea se calentó hasta 100 °C con agitación vigorosa durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t_a y se añadió a una solución enfriada y agitada de NaOH 3 M (291 ml). La mezcla resultante se vertió en un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (4,57 g, 97 % de rendimiento) como un sólido. CL-EM (M+H)⁺ 224,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,47 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 6,32 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,29 (dd, J=8,24, 2,44 Hz, 1 H) 3,88 (s ancho, 2 H) 3,78 (s, 3 H).

Preparación AA

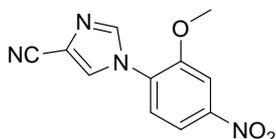
20 4-(4-ciano-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina



Intermedio AA(1)

25

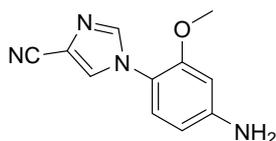
4-ciano-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol



30 A una solución de 1H-Imidazol-4-carbonitrilo (300 mg, 3,22 mmol) y 4-fluoro-3-metoxinitrobenzoceno (552 mg, 3,22 mmol) en DMF (Volumen: 6446 µl) se añadió K₂CO₃ (891 mg, 6,45 mmol). La mezcla resultante se llevó hasta 120 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (698 mg, 2,86 mmol, 89 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 245,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,30 - 8,34 (1 H), 8,19 - 8,23 (1 H), 8,09 - 8,12 (1 H), 8,00 - 8,05 (1 H), 7,71 - 7,79 (1 H), 4,02 - 4,10 (3 H).

Preparación AA

40 4-(4-ciano-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina



45 A una solución de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (689 mg, 2,82 mmol) en EtOH (Relación: 2, Volumen: 15 ml) se añadió ácido acético (Relación: 1,000, Volumen: 7,50 ml) y hierro (630 mg, 11,29 mmol). La mezcla resultante se llevó hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó a continuación con agua y se llevó hasta pH 8 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 1 N. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se

concentraron a vacío. CL-EM (M+H)⁺ = 215,0.

Preparación B

5 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



Intermedio B(1)

10

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol



15 Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (15,0 g, 181 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzono (28,7 g, 181 mmol) y bicarbonato sódico (15,2 g, 181 mmol) en DMSO (100 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se vertió en agua (800 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron secuencialmente con agua (500 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano, gradiente lineal) para proporcionar dos productos regioisoméricos. Las fracciones puras del regioisómero menos polar se combinaron y concentraron para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,2 g, 30,8 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Las fracciones puras del regioisómero más polar se combinaron y concentraron para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (6,23 g, 28,0 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

20

25 Datos para 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺ = 223,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,73 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,15 - 8,26 (m, 3 H), 2,53 (s, 3 H).

Preparación B

30 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



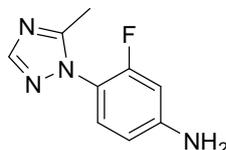
35 Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (2,50 g, 23,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de agua enfriada con hielo) de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (15,0 g, 67,5 mmol, de la preparación A, etapa 1) disuelto en metanol (400 ml). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se dejó agitar durante 72 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó a continuación con gas nitrógeno. El recipiente de reacción y su contenido se enfriaron (baño de agua enfriada con hielo) y se añadió una porción adicional de paladio al 10 % sobre carbón (2,50 g, 23,5 mmol). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se dejó agitar durante 6 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó a continuación con gas nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y la Celite® se aclararon con metanol nuevo. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (12,1 g, 63,0 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 193,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,31 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=8,7 Hz, 1 H), 6,47 - 6,58 (m, 2 H), 3,97 (s ancho, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

40

45

Preparación C

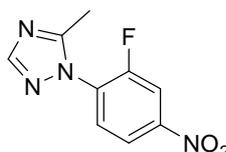
3-Fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



5

Intermedio C(1)

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol



10

15

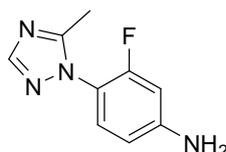
20

25

Una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (15,0 g, 181 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (28,7 g, 181 mmol) y bicarbonato sódico (15,2 g, 181 mmol) en DMSO (100 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se vertió en agua (800 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron secuencialmente con agua (500 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30-80 %/hexano, gradiente lineal) para proporcionar dos productos regioisoméricos. Las fracciones puras del regioisómero menos polar se combinaron y concentraron para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,2 g, 30,8 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Las fracciones puras del regioisómero más polar se combinaron y concentraron para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (6,23 g, 28,0 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Datos para 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol: CL-EM (M+H)⁺ = 223,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 2,47-2,53 (m, 3 H).

Preparación C

3-Fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



30

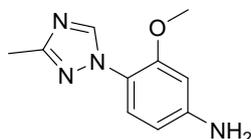
35

40

Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (1,5 g, 14,1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de agua enfriada con hielo) de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, 17 mmol) disuelto en metanol (200 ml). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se dejó agitar durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó a continuación con gas nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y Celite® se aclararon con metanol nuevo. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El residuo se secó a alto vacío para proporcionar 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (3,14 g, 91 % de rendimiento) como un sólido negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 193,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (s, 1 H) 7,14 (t, J=8,55 Hz, 1 H) 6,43 - 6,53 (m, 2 H) 4,04 (s ancho, 2 H) 2,36 (s, 3 H).

Preparación D

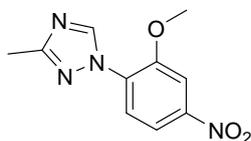
3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



45

Intermedio D(1)

1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol

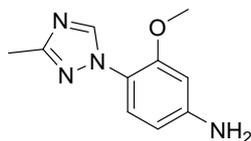


5

Se calentó a 80 °C durante 6 h una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (5,0 g, 60,2 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (11,3 g, 60,2 mmol) y escamas de KOH (3,4 g, 48,1 mmol) en DMSO anhidro (50 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se vertió en 800 ml de agua con agitación vigorosa. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-2 %/cloroformo, gradiente lineal) para proporcionar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, 26 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 235,2.

15 *Preparación D*

3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



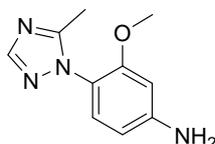
20

Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (1,2 g) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de agua enfriada con hielo) de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (3,7 g, 12,7 mmol) disuelto en metanol (250 ml). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta ta y se dejó agitar durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). Se aclaró el recipiente de reacción y se cubrió con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (2,44 g, 94 % de rendimiento) como un sólido rojizo. CL-EM (M+H)⁺ 205,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,36 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,29 - 6,34 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H).

30

Preparación DD

3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



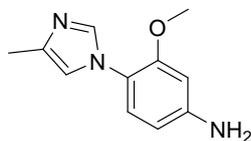
35

El Intermedio C(1) se hizo reaccionar con NaOMe en DMF para proporcionar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol, que se redujo con Fe y cloruro amónico para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ 205,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,90 (1 H, s), 7,05 (1 H, d, J=7,93 Hz), 6,27 - 6,34 (2 H, m), 3,91 (2 H, s ancho), 3,73 (3 H, s), 2,29 (3 H, s).

40

Preparación E

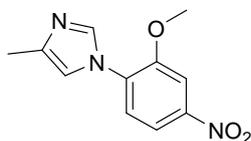
3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina



45

Intermedio E(1)

1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol



5

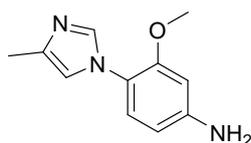
Se calentó a 110 °C durante 24 h una mezcla de 4-metil-1H-imidazol (18,0 g, 53,5 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (10,0 g, 53,5 mmol), e hidróxido potásico (4,5 g, 80,3 mmol) en DMSO (50 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t_a y se vertió en 1000 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (cartucho de sílice de 330 g, MeOH al 0-2 %/cloroformo, gradiente lineal durante 72 min, caudal 25 ml/min) para proporcionar 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (2,56 g, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo/naranja. CL-EM (M+H)⁺ = 234,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 - 8,00 (m, 1 H) 7,93 - 7,97 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H).

15

Preparación E

3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina

20



25

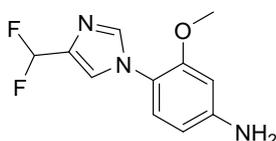
Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (250 mg) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de agua enfriada con hielo) de 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-4-metil-1H-imidazol (2,56 g, 11,0 mmol) disuelto en metanol (150 ml). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta t_a y se dejó agitar durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. Se purgó con gas nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). Se aclaró el recipiente de reacción y se cubrió con metanol. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (2,25 g, 100 % de rendimiento) como un sólido céreo negruzco/gris. CL-EM (M+H)⁺ 204,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,33 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,30 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H).

30

Preparación EE

3-metoxi-4-(4-difluorometil-1H-imidazol-1-il)anilina

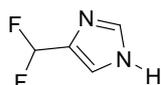
35



40

Intermedio EE(1)

4-(difluorometil)-1H-imidazol

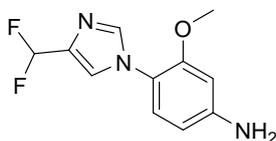


45

Una solución de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído en diclorometano a 0 °C se añadió desoxiflúor y se agitó durante 3 días. El producto se trató entonces con AcOH/Hcl 1:5 a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar 4-(difluorometil)-1H-imidazol.

Preparación EE

3-metoxi-4-(4-difluorometil-1H-imidazol-1-il)anilina



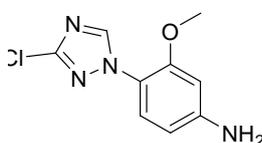
5

El Intermedio EE(1) se hizo reaccionar como se describe para la Preparación E para proporcionar la Preparación EE deseada. CL-EM (M+H)⁺ 240,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,19-6,88 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H).

10

Preparación F

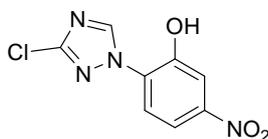
4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina



15

Intermedio F(1)

20 2-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrofenol



25

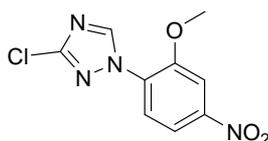
Una mezcla de 3-cloro-1H-1,2,4-triazol (2,76 g, 26,7 mmol), 1-cloro-2-metoxi-4-nitrobenceno (5,0 g, 26,7 mmol), escamas de hidróxido potásico (1,496 g, 26,7 mmol) y DMSO (25 ml) se calentó en un recipiente de reacción herméticamente cerrado a 100 °C durante 24 h. Se dejó que la reacción se enfriara hasta ta y se añadieron porciones adicionales de 3-cloro-1H-1,2,4-triazol (1,38 g, 0,5 equiv) e hidróxido potásico (0,75 g, 0,5 equiv). El recipiente de reacción se volvió a cerrar y se calentó hasta 110 °C durante otras 24 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta ta y se vertió en 500 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (0-5 % MeOH/cloroformo, gradiente lineal durante 144 min, caudal 25 ml/min) para proporcionar 2-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrofenol (0,924 g, 3,84 mmol, 14,4 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 241,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,97 (s ancho, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 1 H) 7,89 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=8,85, 2,44 Hz, 1 H).

30

35

Intermedio F(2)

3-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol



40

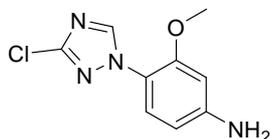
Se añadió yodometano (0,860 ml, 13,82 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrofenol (1,33 g, 5,53 mmol), hidróxido potásico (0,388 g, 6,91 mmol) y DMSO (25 ml). Se dejó agitar la mezcla a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-1 %/cloroformo, gradiente lineal durante 72 min, caudal 25 ml/min). Las fracciones puras se reunieron y concentraron para proporcionar 3-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,924 g, 3,63 mmol, 65,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. CL-EM (M+H)⁺ = 255,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,36 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,29 - 6,34

45

(m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H).

Preparación F

5 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina

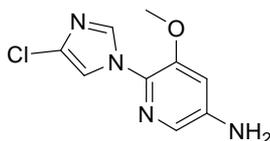


10 Se añadieron agua (8 ml) y dioxano (8 ml) a una mezcla de 3-cloro-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-1H-1,2,4-triazol (0,900 g, 3,53 mmol) y sulfuro sódico (1,379 g, 17,67 mmol) en un vial de 20 ml. Se tapó el vial y se calentó a 70-80 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta ta, se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2x150 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina (577 mg, 73 %) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ 225,1.

15

Preparación FF

6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina

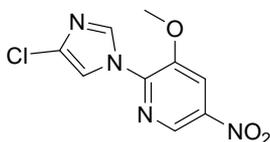


20

Intermedio FF(1)

2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-5-nitropiridina

25



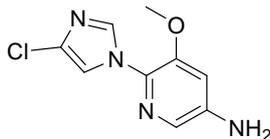
30 Se calentó a 80 °C durante 5 h una mezcla de 4-cloro-1H-imidazol (2,72 g, 26,5 mmol), 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (5,0 g, 26,5 mmol) y escamas de KOH 1,488 g, 26,5 mmol) en DMSO anhidro (25 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se vertió en 1,0 l de agua con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a ta durante 16 h. El precipitado se recogió por filtración a vacío usando un embudo de vidrio sinterizado grueso. El sólido se secó a alto vacío durante 24 h para proporcionar 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-5-nitropiridina (5,22 g, 20,50 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. CL-EM (M+H)⁺ = 255,0. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,51 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H).

35

Preparación FF

6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina

40



45

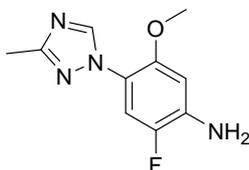
Se añadió polvo de hierro de malla 325 (2,19 g, 39,3 mmol) a un matraz cargado con una mezcla de 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxi-5-nitropiridina (5,0 g, 19,64 mmol), etanol absoluto (50 ml) y ácido acético glacial (20 ml). Se unió al matraz un condensador de reflujo enfriado con agua y la mezcla heterogénea se calentó hasta 100 °C con agitación vigorosa durante 30 min. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta ta y se neutralizó tras la adición a una solución enfriada y agitada vigorosamente de NaOH 5 M. La mezcla resultante se vertió en un embudo de separación y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (3,12 g, 71 % de

rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ 225,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=13,28, 1,98 Hz, 2 H) 6,70 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,86 (s ancho, 2 H).

Preparación FFF

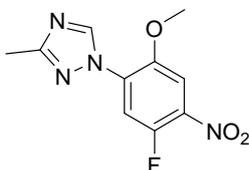
5

2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



10 Intermedio FFF(1)

1-(5-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol



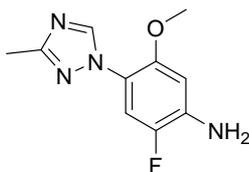
15

Se calentó a 80 °C durante 24 h una mezcla de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (2,20 g, 26,4 mmol), 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (5,00 g, 26,4 mmol) y carbonato potásico (3,65 g, 26,4 mmol) en DMSO anhidro (50 ml). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta t_a y se vertió en 500 ml de agua/10 ml solución de salmuera. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/hexano) para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,24 g, 18 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 253,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,95 (s, 1 H) 8,00 (d, J=11,60 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=6,10 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H).

20

25 Preparación FFF

2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



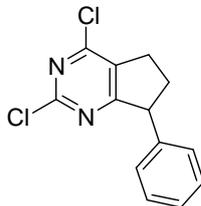
30

Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (0,523 g, 4,92 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada (baño de agua enfriada con hielo) de 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-nitrofenil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol (1,24 g, 4,92 mmol) disuelto en metanol (100 ml). El matraz se evacuó repetidas veces y se llenó con gas hidrógeno (globo doble). La mezcla resultante se dejó calentar hasta t_a y se dejó agitar durante 18 h en la atmósfera de hidrógeno. El recipiente se purgó a continuación con gas nitrógeno. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El recipiente de reacción y el lecho corto se aclararon con metanol nuevo. Los filtrados reunidos se concentraron a vacío. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (1,05 g, 96 % de rendimiento) como un sólido gris. CL-EM (M+H)⁺ 223,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 7,39 (d, J=11,29 Hz, 1 H) 6,44 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 3,89 (s ancho, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H).

35

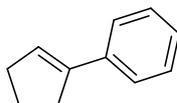
40

Preparación G

2,4-Dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*d*]pirimidina

5 Intermedio G(1)

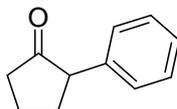
Ciclopentenilbenceno



10 A una solución de solución 3,0 M de bromuro de fenilmagnesio en éter (49,7 ml, 149 mmol) se añadió THF (300 ml). A esta solución enfriada hasta 0 °C se añadió ciclopentanona (13,23 ml, 149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a reflujo durante 2 h. Se añadió hielo (20 g), seguido por HCl 6 N, hasta que se disolvió el precipitado. El producto se extrajo con éter. Las fases de éter reunidas se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ciclopentenilbenceno (21,49 g, 149 mmol, 100 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 145,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,48 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 7,35 (2H, t, *J*=7,8 Hz), 7,22 - 7,27 (1H, m), 6,22 (1H, t, *J*=2,1 Hz), 2,70 - 2,80 (2H, m), 2,52 - 2,64 (2H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m).

Intermedio G(2)

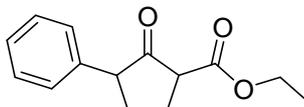
2-Fenilciclopentanona



25 Una mezcla de peróxido de hidrógeno al 30 % (23 ml, 149 mmol) y ácido fórmico al 85 % (100 ml, 2619 mmol) se calentó a 40 °C durante 15 minutos. La mezcla se añadió cuidadosamente a ciclopentenilbenceno (21,49 g, 149 mmol) y el sistema bifásico resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Se observó una reacción exotérmica al comienzo. Al final de la agitación, la solución se volvió homogénea. La mezcla de reacción se enfrió cuidadosamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El producto se extrajo con éter. Las fases de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-fenilciclopentanona (19,995 g, 125 mmol, 84 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 161,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,30 - 7,35 (2H, m), 7,19 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 3,28 - 3,37 (1H, m), 2,71 (1H, td, *J*=4,6, 2,7 Hz), 2,58 - 2,63 (1H, m), 2,43 - 2,55 (1H, m), 2,29 (1H, ddd, *J*=19,0, 10,5, 9,0 Hz), 2,07 - 2,21 (1H, m), 1,88 - 1,99 (1H, m).

40 Intermedio G(3)

2-oxo-3-fenilciclopentanocarboxilato de etilo

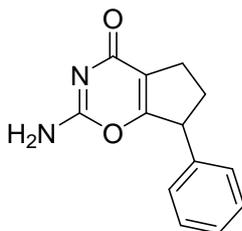


45 A una solución de diisopropilamina (6,62 ml, 46,8 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se añadió una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexanos (29,3 ml, 46,8 mmol). La solución se agitó durante 30 min a -78 °C y se trató con una solución de 2-fenilciclopentanona (5 g, 31,2 mmol) en 50 ml de THF seco. Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se

añadió a la mezcla de reacción carbonocianidato de etilo (3,36 ml, 34,3 mmol). La solución resultante se calentó hasta 25 °C con agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con 10 ml de agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-oxo-3-fenilciclopentanocarboxilato de etilo (5,3 g, 22,82 mmol, 73 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+K)⁺ = 273,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 - 7,39 (2H, m), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,19 - 7,25 (2H, m), 4,18 - 4,32 (2H, m), 3,29 - 3,55 (2H, m), 1,87 - 2,62 (4H, m), 1,28 - 1,39 (3H, m).

Intermedio G(4)

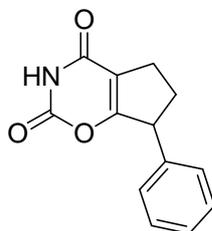
10 2-Amino-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona



15 Se disolvió sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (1,336 g, 9,61 mmol) en agua (10 ml) y se añadió KOH (1,128 g, 20,10 mmol). En agitación, se añadió 2-oxo-3-fenilciclopentanocarboxilato de etilo (2,03 g, 8,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y éter, y se secó sobre sulfato sódico anhidro para proporcionar 2-amino-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona (1,22 g, 5,35 mmol, 61,2 % de rendimiento) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 229,1. RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*6) δ ppm 7,57 - 7,85 (2H, m), 7,08 - 7,47 (5H, m), 4,25 - 4,38 (1H, m), 1,72 - 2,73 (3H, m), 1,09 - 1,31 (1H, m).

Intermedio G(5)

25 7-Fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



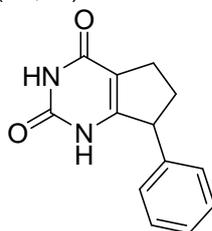
30 Se disolvió 2-amino-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-4(5H)-ona (900 mg, 3,94 mmol) en una solución acuosa 3 M de cloruro de hidrógeno (32 ml, 96 mmol) en agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (350 mg, 1,527 mmol, 38,7 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 230,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (1H, s ancho), 7,35 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,18 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 4,20 (1H, t, *J*=7,6 Hz), 2,82 - 2,91 (1H, m), 2,61 - 2,79 (2H, m), 2,11 - 2,21 (1H, m).

o

35 Una solución de 2-fenilciclopentanona (19,995 g, 125 mmol) y N-(clorocarbonil)isocianato (23,70 g, 225 mmol) se agitó a 58 °C durante 1 h y a 130 °C durante 45 min. La mezcla de reacción ensuciada resultante se disolvió en acetato de etilo y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (3,751 g, 16,36 mmol, 13 % de rendimiento) como sólido pardusco. CL-EM (M+H)⁺ = 230,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,34 (1H, s ancho), 7,35 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,18 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 4,20 (1H, t, *J*=7,6 Hz), 2,82 - 2,91 (1H, m), 2,61 - 2,79 (2H, m), 2,11 - 2,21 (1H, m).

45

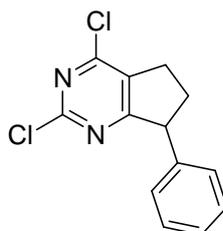
Intermedio G(6)

7-Fenil-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

5

Una solución de 7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[*e*][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (3,751 g, 16,36 mmol) en amoníaco concentrado en agua (80 ml, 16,36 mmol) se calentó en un matraz de alta presión de 350 ml durante 5 h. El disolvente se retiró a vacío para dar 7-fenil-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (3,73 g, 16,34 mmol, 100 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 229,1. RMN de ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*6) δ ppm 7,34 (2H, t, *J*=7,5 Hz), 7,26 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,18 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 5,39 (1H, s ancho), 4,14 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 2,43 - 2,68 (2H, m), 1,80 - 1,88 (2H, m).

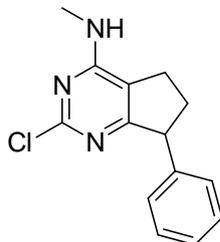
10

*Preparación G*15 2,4-Dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

20

Una solución de 7-fenil-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1,241 g, 5,44 mmol) en tricloruro de fosforilo (14,93 ml, 163 mmol) se calentó en microondas a 110 °C durante 1 h. Una vez fundido el hielo, el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (3,132 g, 72 %) como sólido marrón claro. CL-EM (M+H)⁺ = 265,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 - 7,37 (2H, m), 7,27 (1H, d, *J*=7,0 Hz), 7,15 (2H, d, *J*=7,9 Hz), 4,44 (1H, t, *J*=8,2 Hz), 3,09 - 3,18 (1H, m), 2,97 - 3,06 (1H, m), 2,73 (1H, ddd, *J*=9,0, 4,7, 4,6 Hz), 2,26 (1H, ddd, *J*=8,5, 7,0, 6,7 Hz).

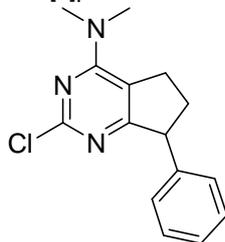
25

*Preparación Ga*30 2-cloro-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

35

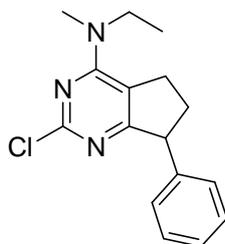
A una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (*Preparación G*) (395 mg, 1,49 mmol) en THF (3700 μl), se añadió MeNH₂ 2 M en THF (3700 μl, 7,45 mmol). Se dejó agitar la reacción a ta. Cuando se completó la reacción, se retiró el disolvente y se aplicó a gel de sílice. Se eluyó con EtOAc/Hex para proporcionar la 2-cloro-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina deseada (80,8 mg, 0,220 mmol, 69,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 260,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,07 (3H, dd, *J*=8,5, 5,5 Hz), 6,96 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 4,72 (1H, s ancho), 4,23 (1H, t, *J*=7,2 Hz), 3,09 (3H, d, *J*=4,9 Hz), 2,67 - 2,77 (1H, m), 2,58 - 2,67 (2H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m).

40

*Preparación Gb*2-Cloro-*N,N*-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

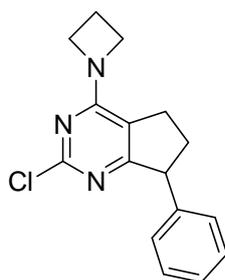
5 Una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (200 mg, 0,754 mmol) y dimetilamina en exceso (3,77 ml, 7,54 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (207 mg, 0,756 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 274,2.

10

*Preparación Gc*2-Cloro-*N*-etil-*N*-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

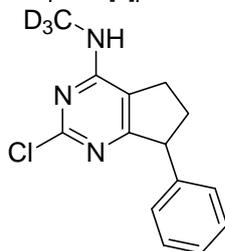
15 Una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (150 mg, 0,566 mmol) y *N*-metiletanamina en exceso (0,486 ml, 5,66 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (163 mg, 0,566 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 288,2.

20

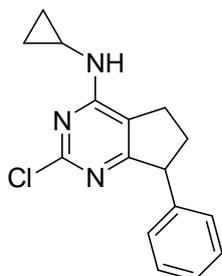
*Preparación Gd*4-(Azetidín-1-il)-2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

25 Una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (150 mg, 0,566 mmol) y azetidina en exceso (162 mg, 2,83 mmol) en metanol (1 ml) se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 4-(azetidín-1-il)-2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (162 mg, 0,567 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 286,3.

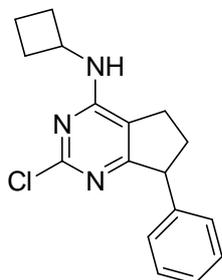
30

*Preparación Ge*2-Cloro-*N*-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

5 A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (350 mg, 1,236 mmol) y clorhidrato de trideuterometilamina (174 mg, 2,472 mmol) en metanol (3 ml) se añadió DIPEA (0,432 ml, 2,472 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-*N*-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 281,2.

*Preparación Gf*2-cloro-*N*-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

15 A una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (170 mg, 0,641 mmol) en NMP (2 ml) se añadió ciclopropanamina (110 mg, 1,924 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 3 horas. Se añadieron 8 ml de agua para precipitar el producto. El sólido se separó por filtración y se secó al aire para dar una 2-cloro-*N*-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina bruta (175 mg, 0,612 mmol, 96 % de rendimiento), que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. CL-EM (M+H)⁺ = 286,1

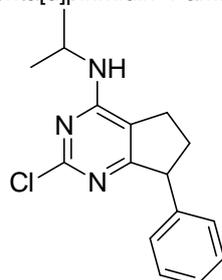
*Preparación Gg*2-cloro-*N*-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

25 A una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (160 mg, 0,60 mmol) en NMP (2 ml) se añadió ciclobutanamina (129 mg, 1,81 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 3 hrs. Se añadieron 8 ml de agua para precipitar el producto. El sólido se separó por filtración y se secó al aire para dar una 2-cloro-*N*-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina bruta (177 mg, 0,57 mmol, 94 % de rendimiento), que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. CL-EM (M+H)⁺ = 300,1

35

Preparación Gh

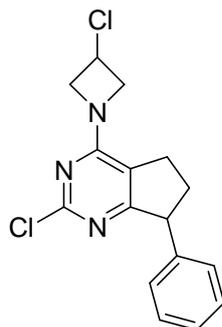
2-cloro-7-fenil-N-isopropil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



- 5 A una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (172 mg, 0,65 mmol) en NMP (2 ml) se añadió propan-2-amina (115 mg, 1,95 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 3 hrs. Se añadieron 8 ml de agua para precipitar el producto. El sólido se separó por filtración, se secó al aire y se purificó por Biotage (12 g, hexanos-EtOAc al 70 %) para dar 2-cloro-N-isopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (154 mg, 0,535 mmol, 82 % de rendimiento). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,30 (2 H, t, $J=7,5$ Hz), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,15 (1 H, d, $J=1,5$ Hz), 7,13 (1 H, s), 4,53 (1 H, d, $J=7,3$ Hz), 4,37 - 4,45 (1 H, m), 4,23 - 4,28 (1 H, m), 2,58 - 2,78 (3 H, m), 2,10 - 2,17 (1 H, m), 1,27 - 1,29 (6 H, m).

Preparación Gi

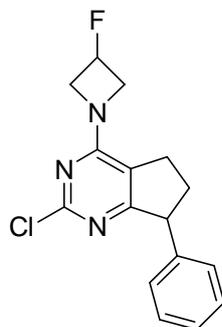
15 2-cloro-4-(3-cloroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



- 20 La mezcla de 3-cloroazetidina, HCl (217 mg, 1,697 mmol), 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (150 mg, 0,566 mmol) y DIEA (0,395 ml, 2,263 mmol) en N-Metil-2-pirrolidinona (2,0 ml) se agitó a TA durante 3 h. Se añadió agua (8 ml) a la mezcla de reacción. El producto precipitado se filtró, se aclaró con agua se secó al aire. CL-EM (M+H) $^+$ = 320,0. RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,21 - 7,39 (m, 3 H) 7,14 (d, $J=7,02$ Hz, 2 H) 4,65 - 4,84 (m, 3 H) 4,34 - 4,48 (m, 2 H) 4,23 (dd, $J=9,16, 6,41$ Hz, 1 H) 3,00 (dd, $J=8,85, 5,80$ Hz, 1 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 1 H) 2,02 - 2,20 (m, 1 H).

Preparación Gj

2-cloro-4-(3-fluoroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

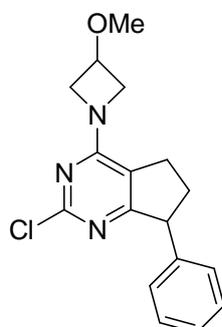


- 30 Se hizo reaccionar 3-fluoroazetidina con la Preparación G en la forma de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H) $^+$ = 304,1. RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,19 - 7,37 (m, 3 H) 7,15 (d, $J=7,32$ Hz, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 1 H) 4,59 (dddd, $J=14,88, 10,15, 5,19, 4,88$ Hz, 2 H) 4,30 - 4,50 (m, 2 H)

4,23 (dd, $J=9,00, 6,26$ Hz, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 1 H) 2,84 - 2,96 (m, 1 H) 2,56 - 2,70 (m, 1 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H).

Preparación Gk

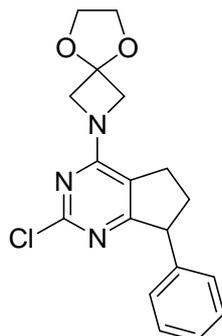
5 2-cloro-4-(3-metoxiazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



10 Se hizo reaccionar 3-metoxiazetidina con la Preparación G en la forma de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 316,1.

Preparación Gl

15 2-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)-5,8-dioxa-2-azaspiro[3,4]octano

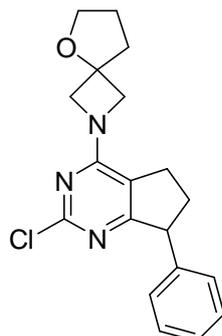


20 Se hizo reaccionar azetidín-3-ona con la Preparación G en la forma de la Preparación Gi para proporcionar 1-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)azetidín-3-ona. CL-EM (M+H)⁺ = 300,0. Se calentó a reflujo durante 24 horas en un aparato de Dean-Stark una mezcla de etilenglicol (119 μ l, 2,135 mmol), 1-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)azetidín-3-ona (320 mg, 1,068 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico, H₂O (20,31 mg, 0,107 mmol) en benceno (2965 μ l). La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC Prep para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 344,0. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm

25 7,21 - 7,40 (m, 3 H) 7,15 (d, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,35 - 4,53 (m, 4 H) 4,23 (dd, $J=9,00, 6,26$ Hz, 1 H) 4,03 (s, 4 H) 2,96 - 3,09 (m, 1 H) 2,80 - 2,96 (m, 1 H) 2,51 - 2,70 (m, 1 H) 2,03 - 2,16 (m, 1 H).

Preparación Gm

30 2-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano

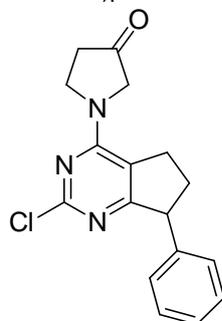


Se hizo reaccionar 5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano con la Preparación G en la forma de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 342,1.

Preparación Gn

5

1-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ona



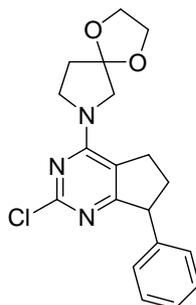
Se hizo reaccionar pirrolidin-3-ona con la Preparación G en la forma de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 314,1.

10

Preparación Go

7-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonano

15



Se calentó a reflujo durante 24 horas en un aparato de Dean-Stark la mezcla de etilenglicol (46,9 μ l, 0,841 mmol), 1-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ona (Intermedio Gn) (132 mg, 0,421 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico, H₂O (8,00 mg, 0,042 mmol) en benceno (1169 μ l). La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC Prep (Columna: PHENOMENEX LUNA C18 30 x100 mm, Disolvente A = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 95 : 5, Disolvente B = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 5 : 95. Caudal: 40 ml / min, 30-100, 20 min) obteniendo 7-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonano (24 mg, 0,067 mmol, 15,94 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 358,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,31 (2 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,15 (2 H, d, *J*=7,63 Hz), 4,21 (1 H, dd, *J*=9,16, 6,10 Hz), 4,01 - 4,06 (4 H, m), 3,89 - 3,97 (2 H, m), 3,77 - 3,84 (2 H, m), 3,26 (1 H, ddd, *J*=15,03, 8,62, 5,95 Hz), 3,13 (1 H, ddd, *J*=14,95, 8,85, 5,80 Hz), 2,53 - 2,63 (1 H, m), 2,17 (2 H, t, *J*=7,17 Hz), 2,03 - 2,12 (1 H, m).

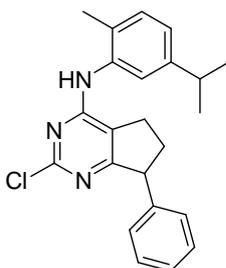
20

25

Preparación Gp

30

2-cloro-N-(5-isopropil-2-metilfenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



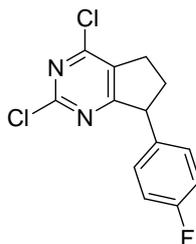
35

A una solución de 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (500 mg, 1,886 mmol) en NMP (Volumen: 7543 μ l) se añadió 5-isopropil-2-metilaniлина (281 mg, 1,886 mmol) y DIPEA (329 μ l, 1,886 mmol). La mezcla

resultante se llevó hasta 120 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (25 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Sílice, Thomson 40 g, 0 - 35 % EtOAc/Hexanos) dio 2-cloro-N-(5-isopropil-2-metilfenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (81421-078-01) (220 mg, 0,582 mmol, 30,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 378,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,30 - 7,41 (3 H, m), 7,19 - 7,26 (3 H, m), 7,16 (2 H, d, J=7,93 Hz), 7,11 (1 H, d, J=7,63 Hz), 4,27 (1 H, t, J=7,63 Hz), 2,91 (1 H, ddd, J=13,89, 6,87, 6,71 Hz), 2,77 - 2,86 (1 H, m), 2,61 - 2,76 (2 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,03 - 2,13 (1 H, m), 1,27 (5 H, dd, J=7,02, 1,53 Hz).

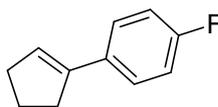
Preparación H

2,4-Dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



Intermedio H(1)

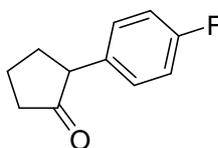
1-Ciclopentenil-4-fluorobenceno



A una solución 0,5 M de 4-fluorobromuro de fenilmagnesio (298 ml, 149 mmol) en THF a 0 °C se añadió cuidadosamente ciclopentanona (13,23 ml, 149 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadieron hielo (10 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 N. La mezcla de reacción se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfito sódico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-ciclopentenil-4-fluorobenceno (24,155 g, 149 mmol, 100 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 163,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 - 7,42 (2H, m), 6,95 - 7,02 (2H, m), 6,06 - 6,13 (1H, m), 2,63 - 2,71 (2H, m), 2,47 - 2,56 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m).

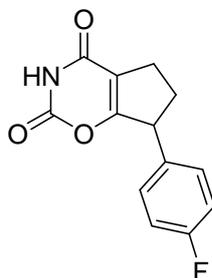
Intermedio H(2)

2-(4-Fluorofenil)ciclopentanona



Se calentó a 40 °C durante 10 min una mezcla de ácido fórmico al 80 % (100 ml, 2618 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (23 ml, 149 mmol). La solución resultante se añadió cuidadosamente a 1-ciclopentenil-4-fluorobenceno (24,155 g, 149 mmol) en agitación. El sistema bifásico se agitó inicialmente a temperatura ambiente. Después de un determinado período de tiempo, tuvo lugar una reacción exotérmica espontánea y la temperatura ascendió hasta aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió éter y el contenido del embudo de separación se removió vigorosamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(4-fluorofenil)ciclopentanona (18,557 g, 104 mmol, 69,9 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 177,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,12 - 7,18 (2H, m), 6,98 - 7,04 (2H, m), 3,29 (1H, dd, J=11,6, 8,5 Hz), 2,42 - 2,54 (2H, m), 2,27 (1H, ddd, J=19,1, 10,5, 8,9 Hz), 2,12 - 2,20 (1H, m), 2,01 - 2,12 (1H, m), 1,87 - 1,99 (1H, m, J=11,7, 11,7, 8,2, 6,3 Hz).

Intermedio H(3)

7-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

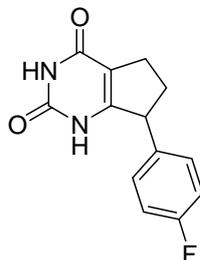
5

Se calentó a 58 °C durante 1 h y a 130 °C durante 2 h una mezcla de 2-(4-fluorofenil)ciclopentanona (18,557 g, 104 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (19,77 g, 187 mmol). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción ensuciada se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (13,527 g, 54,7 mmol, 52,5 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 248,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (1H, s ancho), 7,31 - 7,39 (2H, m), 7,16 - 7,22 (2H, m), 4,30 - 4,38 (1H, m), 2,63 - 2,73 (1H, m), 2,53 - 2,63 (2H, m), 1,84 - 1,95 (1H, m).

Intermedio H(4)

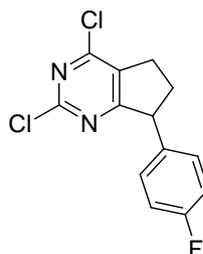
7-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

20



Una solución de 7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (13,527 g, 54,7 mmol) en hidróxido amónico concentrado (150 ml, 3852 mmol) se calentó a 100 °C en un recipiente de alta presión (350 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se filtró. El precipitado se lavó consecutivamente con agua y se secó, primero haciendo pasar aire a su través y luego, en una bomba a vacío para dar 7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (4,670 g, 18,97 mmol, 34,7 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 247,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,70 - 11,81 (2H, s ancho), 7,31 - 7,39 (2H, m), 7,16 - 7,22 (2H, m), 4,30 - 4,38 (1H, m), 2,63 - 2,73 (1H, m), 2,53 - 2,63 (2H, m), 1,84 - 1,95 (1H, m).

30

*Preparación H*2,4-Dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

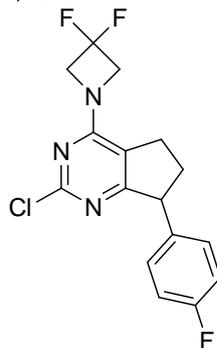
35

Se agitó a 110 °C durante la noche una solución de 7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1 g, 4,06 mmol) en oxicluro de fósforo (11,81 ml, 127 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (3,94 ml, 31,1 mmol). La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo. Una vez fundido el hielo, la fase acuosa se extrajo con

diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (700,0 mg, 2,472 mmol, 60,9 % de rendimiento) como sólido color burdeos oscuro. CL-EM (M+H)⁺ = 283,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,09 - 7,15 (2H, m), 7,03 (2H, t, J=8,5 Hz), 4,42 (1H, t, J=8,4 Hz), 3,10 (1H, dd, J=9,2, 4,6 Hz), 3,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 2,73 (1H, d, J=8,9 Hz), 2,15 - 2,27 (1H, m).

Preparación Ha

10 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

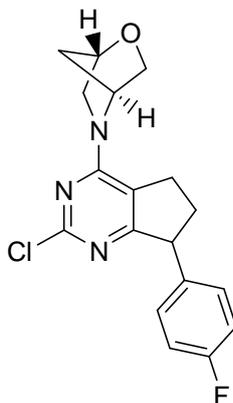


15 A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (521 mg, 1,840 mmol) en MeOH (18,400 ml) se añadió DIPEA (0,803 ml, 4,60 mmol), luego 3,3-difluoroazetidina, HCl (358 mg, 2,76 mmol). Se dejó agitar la reacción a ta durante 2 h y luego se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, acetato de etilo/hexanos) dio 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (528 mg, 1,554 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente que cristalizó en reposo. CL-EM (M+H)⁺ = 340,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,05 - 7,13 (2 H, m), 6,94 - 7,02 (2 H, m), 4,60 (4 H, td, J=11,75, 4,27 Hz), 4,18 - 4,30 (1 H, m), 2,93 - 3,06 (1 H, m), 2,80 - 2,95 (1 H, m), 2,56 - 2,70 (1 H, m), 1,96 - 2,18 (1 H, m).

20

Preparación Hb

(1S,4S)-5-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano



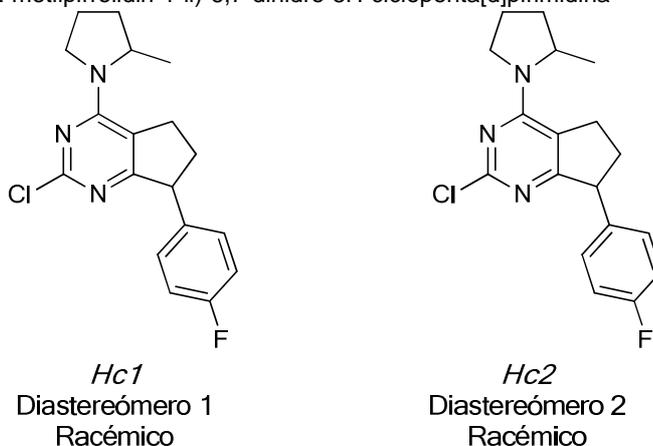
25

30 A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (200 mg, 0,706 mmol) en MeOH (7064 μl) se añadió monoclóhidrato de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano (115 mg, 0,848 mmol) y DIPEA (271 μl, 1,554 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) para dar (1S,4S)-5-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano (148 mg, 0,428 mmol, 60,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 346,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,12 - 7,21 (2 H, m), 7,00 - 7,08 (2 H, m), 5,11 - 5,21 (1 H, m), 4,69 - 4,74 (1 H, m), 4,15 - 4,26 (1 H, m), 3,88 - 3,94 (2 H, m), 3,68 - 3,86 (2 H, m), 3,11 - 3,21 (1 H, m), 2,56 - 2,69 (1 H, m), 1,92 - 2,11 (2 H, m), 1,24 - 1,42 (2 H, m).

35

Preparaciones Hc1 y Hc2

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

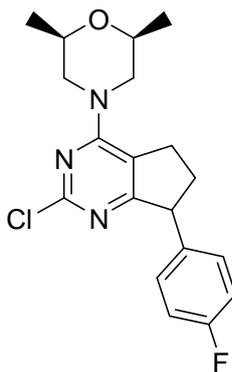


5

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (200 mg, 0,706 mmol) en MeOH (7064 μ l) se añadió 2-metilpirrolidina (82 μ l, 0,848 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) para dar dos parejas racémicas de diastereómeros 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina. (*Hc1*, Diastereómero 1, racémico, primero en eluir) (79,5 mg, 0,240 mmol, 33,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 332,1; RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,16 (2 H, d, *J*=5,49 Hz), 7,04 (2 H, s), 4,42 - 4,54 (1 H, m), 4,09 - 4,22 (1 H, m), 3,86 - 4,00 (1 H, m), 3,71 - 3,82 (1 H, m), 3,24 - 3,31 (1 H, m), 3,10 - 3,22 (1 H, m), 2,54 - 2,65 (1 H, m), 2,05 - 2,16 (2 H, m), 1,94 - 2,05 (2 H, m), 1,69 - 1,80 (1 H, m), 1,27 (3 H, d, *J*=6,10 Hz). (*Hc2*, Diastereómero 2, racémico, segundo en eluir) (89,5 mg, 0,270 mmol, 38 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 332,1; RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,14 (2 H, d, *J*=5,49 Hz), 6,99 - 7,08 (2 H, m), 4,42 - 4,54 (1 H, m), 4,13 - 4,22 (1 H, m), 3,86 - 4,00 (1 H, m), 3,71 - 3,83 (1 H, m), 3,25 - 3,32 (1 H, m), 3,14 - 3,25 (1 H, m), 2,52 - 2,67 (1 H, m), 2,05 - 2,19 (2 H, m), 1,94 - 2,05 (2 H, m), 1,68 - 1,78 (1 H, m), 1,19 - 1,32 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica relativa para *Hc1* y *Hc2*.

20 Preparación Hd

(2S,6R)-4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina



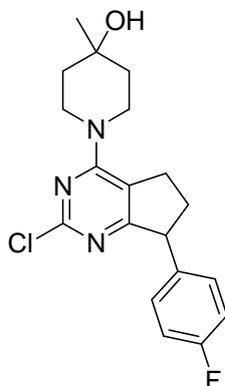
25

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (200 mg, 0,706 mmol) en MeOH (7064 μ l) se añadió cis-2,6-dimetilmorfolina (105 μ l, 0,848 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se añadieron entonces otros 2 equivalentes de cis-2,6-dimetilmorfolina y la mezcla se agitó de nuevo durante la noche a ta. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) para dar (2S,6R)-4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina (223 mg, 0,616 mmol, 87 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 332,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,11 - 7,24 (2 H, m), 6,99 - 7,09 (2 H, m), 4,39 - 4,51 (2 H, m), 4,20 (1 H, s), 3,70 (2 H, td, *J*=4,12, 2,44 Hz), 3,14 - 3,25 (1 H, m), 3,03 - 3,13 (1 H, m), 2,69 - 2,80 (2 H, m), 2,54 - 2,68 (1 H, m), 1,95 - 2,13 (1 H, m), 1,23 (6 H, d, *J*=6,10 Hz).

35

Preparación He

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol

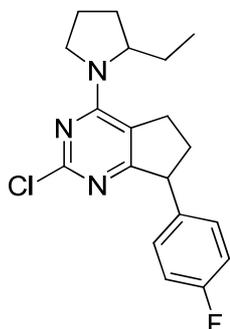


5

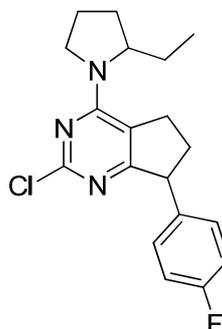
A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (400 mg, 1,413 mmol) en MeOH (14,100 ml) se añadió 4-metilpiperidin-4-ol (163 mg, 1,413 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol (374 mg, 1,034 mmol, 73,2 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 362,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,12 - 7,21 (2 H, m), 7,04 (2 H, t, J=8,85 Hz), 4,11 - 4,30 (3 H, m), 3,48 - 3,63 (2 H, m), 3,14 - 3,23 (1 H, m), 3,00 - 3,12 (1 H, m), 2,54 - 2,66 (1 H, m), 1,94 - 2,09 (1 H, m), 1,68 (4 H, t, J=4,12 Hz), 1,28 (3 H, s).

15 Preparaciones Hf1 y Hf2

2-cloro-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



Hf1
Diastereómero 1
Racémico



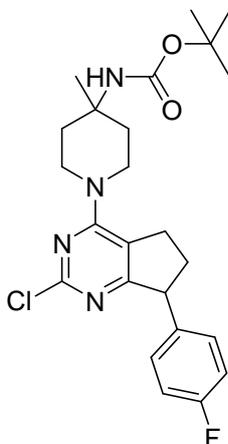
Hf2
Diastereómero 2
Racémico

20 Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (200 mg, 0,706 mmol) y 2-etilpirrolidina (84 mg, 0,848 mmol) y se purificaron según la *Preparación Hd* para dar dos parejas de diastereómeros racémicos 2-cloro-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina. (*Hf1*, Diastereómero 1, racémico, primero en eluir) (77 mg, 0,223 mmol, 32 % de rendimiento) CL-EM (M+H)⁺ = 346. (*Hf2*, Diastereómero 2, racémico, segundo en eluir) (80 mg, 0,232 mmol, 33 % de rendimiento); CL-EM (M+H)⁺ = 346,2. No se determinó la estereoquímica relativa para *Hf1* y *Hf2*.

25

Preparación Hg

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo



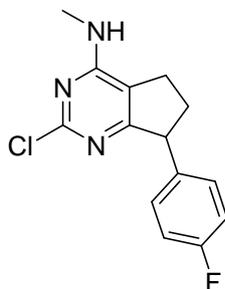
5

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (400 mg, 1,413 mmol) en MeOH (14,100 ml) se añadió 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (303 mg, 1,413 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 7 días. En este momento, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (159 mg, 0,345 mmol, 24,41 % de rendimiento) como una espuma amarilla. CL-EM (M+H)⁺ = 461,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,12 - 7,22 (2 H, m), 6,98 - 7,09 (2 H, m), 4,19 (3 H, d, J=2,14 Hz), 3,38 - 3,56 (2 H, m), 3,13 - 3,25 (1 H, m), 3,02 - 3,13 (1 H, m), 2,53 - 2,67 (1 H, m), 2,11 - 2,24 (2 H, m), 1,96 - 2,08 (1 H, m), 1,53 - 1,65 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,37 (3 H, s).

15

Preparación Hh

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



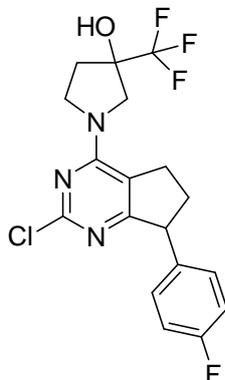
20

Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (500 mg, 1,766 mmol) y clorhidrato de metanamina (179 mg, 2,65 mmol) y se purificó según la *Preparación Ha* para dar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (344 mg, 1,239 mmol, 70,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 278,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,03 - 7,12 (2 H, m), 6,91 - 7,03 (2 H, m), 4,53 - 4,79 (1 H, m), 4,19 - 4,29 (1 H, m), 3,09 (3 H, d, J=4,88 Hz), 2,56 - 2,80 (3 H, m), 2,00 - 2,15 (1 H, m).

25

Preparación Hi

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

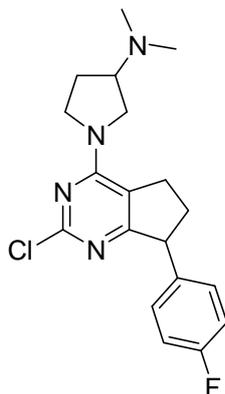


5 Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (286 mg, 1,010 mmol) y 3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (157 mg, 1,010 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (62 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 402,0.

10

Preparación Hj

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina



15

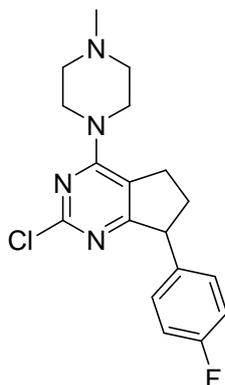
Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (44,3 μl, 0,353 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (109 mg, 86 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 361,2.

20

Preparación Hk

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

25

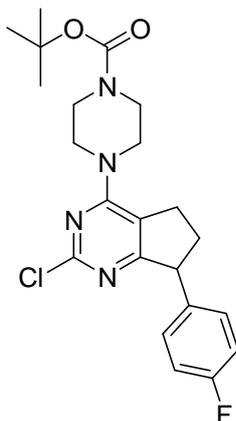


Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y 1-metilpiperazina (39,2 μ l, 0,353 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (109 mg, 0,314 mmol, 89 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 347,2.

5

Preparación Hl

4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



10

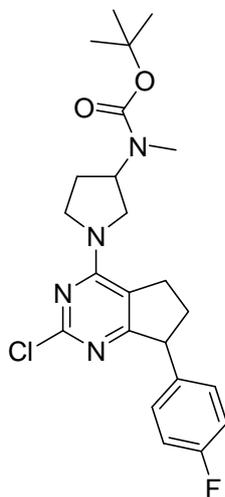
Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (65,8 mg, 0,353 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (116,9 mg, 76 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 433,3.

15

Preparación Hm

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo

20

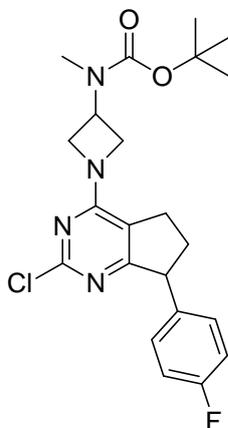


Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y 3-(N-terc-Butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidina (69,4 μ l, 0,353 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (148 mg, 94 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 447,2.

25

Preparación Hn

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo



5

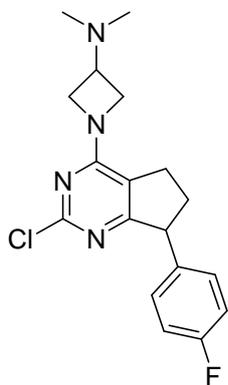
Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y ácido carbámico, 3-azetidínilmetil-, éster 1,1-dimetileílico (82 mg, 0,441 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (147 mg, 96 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 377,1.

10

Preparación Ho

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina

15

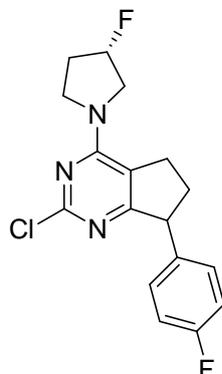


20

Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación H*) (100 mg, 0,353 mmol) y N,N-dimetilazetidín-3-amina, 2 HCl (122 mg, 0,706 mmol) y se purificó según la *Preparación Hb* para dar 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina (cuantitativo). CL-EM (M+H)⁺ = 347,2.

Preparación Hp1 y Hp2

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H ciclopenta[d]pirimidina



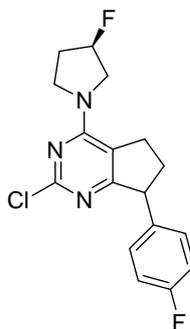
5

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (135 mg, 0,477 mmol) en MeOH (4768 μ l) se añadió DIPEA (208 μ l, 1,192 mmol), luego (S)-3-fluoropirrolidina (46,7 mg, 0,524 mmol). Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el disolvente y el residuo se aplicó a gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar dos diastereómeros (Hp1 y Hp2).
 Hp1: CL-EM (M+H)⁺ = 336,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,06 - 7,13 (2 H, m), 6,93 - 7,00 (2 H, m), 5,32 (1 H, td, J=52,57, 3,17 Hz), 4,17 (1 H, dd, J=9,16, 5,49 Hz), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 3,98 - 4,06 (1 H, m), 3,76 - 3,90 (2 H, m), 3,25 (1 H, ddd, J=15,11, 8,55, 6,26 Hz), 3,08 - 3,16 (1 H, m), 2,51 - 2,60 (1 H, m, J=13,20, 9,12, 9,12, 6,41 Hz), 2,32 - 2,42 (1 H, m), 2,00 - 2,17 (2 H, m). Hp2: CL-EM (M+H)⁺ = 336,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,06 - 7,14 (2 H, m), 6,94 - 7,02 (2 H, m), 5,25 - 5,40 (1 H, m), 3,99 - 4,24 (3 H, m), 3,75 - 3,92 (2 H, m), 3,19 - 3,28 (1 H, m), 3,10 - 3,19 (1 H, m), 2,57 (1 H, dddd, J=13,24, 8,74, 8,55, 4,58 Hz), 2,31 - 2,43 (1 H, m), 1,94 - 2,17 (2 H, m)

15

Preparación Hq

20 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H ciclopenta[d]pirimidina

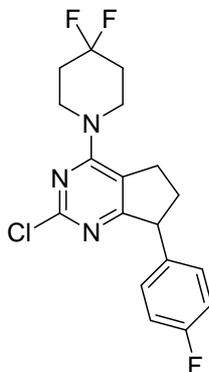


25

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hp1 y Hp2 con (R)-3-fluoropirrolidina. Se retiró el disolvente y el residuo se aplicó a gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar los dos diastereómeros combinados (Hq).
 Ha1: CL-EM (M+H)⁺ = 336,0.

Preparación Hr

2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



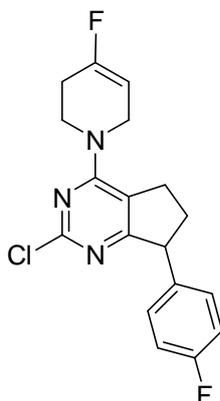
5

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (90 mg, 0,318 mmol) en MeOH (3179 μ l), se añadió 4,4-difluoropiperidina (115 mg, 0,95 mmol). Se dejó agitar la reacción a ta. Cuando se completó la reacción, se retiró el disolvente y se aplicó el residuo a gel de sílice y se eluyó con EtOAc/Hex para proporcionar la 2-cloro-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina deseada (80,8 mg, 0,220 mmol, 69,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 368,0.

10

Preparación Hs

15 2-cloro-4-(4-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

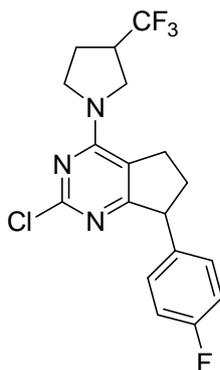


20

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hc con 4-fluoro-1,2,3,6-tetrahidropiridina para proporcionar 2-cloro-4-(4-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación Hs).

Preparación Ht

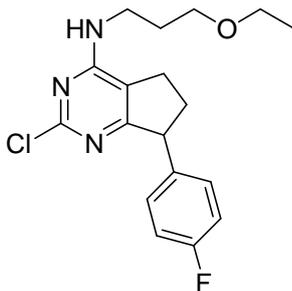
25 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hr con 3-trifluorometilpirrolidina para proporcionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación Ht) como una mezcla de 4 diastereómeros. CL-EM (M+H)⁺ = 386,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,05 - 7,11 (2 H, m), 6,96 (2 H, t, J=8,70 Hz), 4,14 - 4,20 (1 H, m), 3,89 - 4,02 (2 H, m), 3,75 - 3,86 (2 H, m), 3,17 - 3,28 (1 H, m), 3,06 - 3,16 (1 H, m), 2,99 (1 H, dc, J=15,95, 8,01 Hz), 2,50 - 2,61 (1 H, m), 2,13 - 2,30 (2 H, m), 1,95 - 2,06 (1 H, m)

Preparación Hu

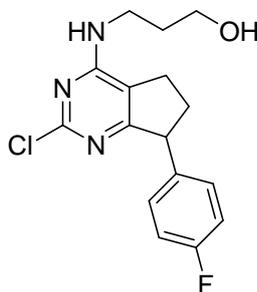
2-cloro-N-(3-etoxipropil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hr con 3-etoxipropan-1-amina para proporcionar 2-cloro-N-(3-etoxipropil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hu). CL-EM (M+H)⁺ = 350,1.

Preparación Hv

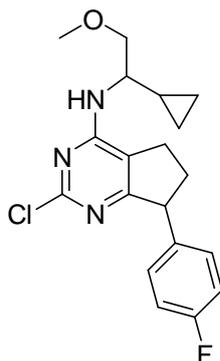
3-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)propan-1-ol



Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hr con 3-hidroxiopropan-1-amina para proporcionar 3-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)propan-1-ol (Preparación Hv). CL-EM (M+H)⁺ = 322,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,08 (2 H, dd, J=8,55, 5,49 Hz), 6,97 (2 H, t, J=8,70 Hz), 5,18 (1 H, s ancho), 4,22 - 4,27 (1 H, m), 3,66 - 3,75 (4 H, m), 3,18 (1 H, s ancho), 2,60 - 2,77 (3 H, m), 2,02 - 2,12 (1 H, m), 1,78 - 1,86 (2 H, m)

Preparación Hw

2-cloro-N-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

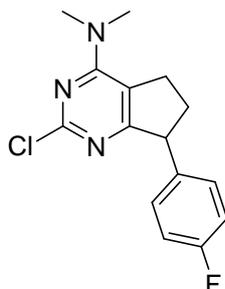


Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Hr con 1-ciclopropil-2-metoxietanamina para proporcionar 2-cloro-N-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hw) como una mezcla de 4 diastereómeros. CL-EM (M+H)⁺ = 362,1.

5

Preparación Hx

2-Cloro-7-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



10

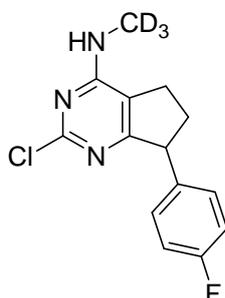
Una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (260 mg, 0,918 mmol) y dimetilamina en exceso (4,59 ml, 9,18 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina bruta (268 mg, 0,919 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 292,3.

15

Preparación Hy

2-Cloro-7-(4-fluorofenil)-N-trideuterometil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

20



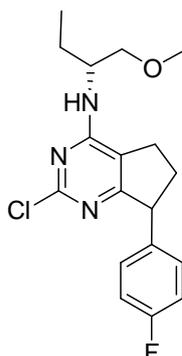
25

A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (350 mg, 1,236 mmol) y clorhidrato de trideuterometilamina (174 mg, 2,472 mmol) en metanol (3 ml) se añadió DIPEA (0,432 ml, 2,472 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (350 mg, 1,236 mmol) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 281,2.

30

Preparación Hz

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-((R)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

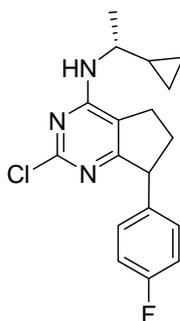


A una mezcla de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (100 mg, 0,353 mmol) en THF (1766 μ l) se añadió (R)-1-metoxibutan-2-amina, HCl (197 mg, 1,413 mmol) y DIEA (493 μ l, 2,83 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa obteniendo

- 5 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-((R)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hz) (78 mg, 0,223 mmol, 63,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 350,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,12 (dd, J=8,24, 5,49 Hz, 2 H) 6,87 - 7,05 (m, 2 H) 4,86 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 4,35 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 4,18 - 4,30 (m, 1 H) 3,47 - 3,60 (m, 2 H) 3,40 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 2,62 - 2,82 (m, 3 H) 2,03 - 2,15 (m, 1 H) 1,58 - 1,78 (m, 2 H) 0,89 - 1,07 (m, 3 H).

10 *Preparación Haa*

2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

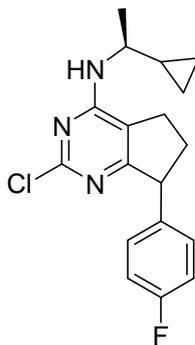


- 15 A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) (100 mg, 0,353 mmol) en THF (1766 μ l) se añadió (R)-1-ciclopropiletanamina, HCl (172 mg, 1,413 mmol) y DIEA (493 μ l, 2,83 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 días. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa obteniendo

- 20 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Haa) (74 mg, 0,223 mmol, 63,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 332,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 7,00 (td, J=8,70, 1,53 Hz, 2 H) 4,65 (d, J=5,80 Hz, 1 H) 4,26 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 3,63 - 3,79 (m, 1 H) 2,62 - 2,82 (m, 3 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 1,26 - 1,40 (m, 3 H) 0,94 (cd, J=8,24, 3,36 Hz, 1 H) 0,42 - 0,62 (m, 3 H) 0,24 - 0,40 (m, 1 H).

25 *Preparación Hab*

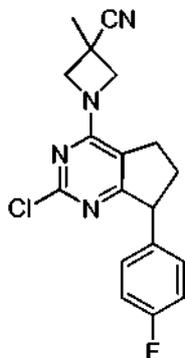
2-cloro-N-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



- 30 Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación H) como se describe en la Preparación Haa con (S)-1-ciclopropiletanamina, HCl para dar 2-cloro-N-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hab). CL-EM (M+H)⁺ = 332,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,07 - 7,21 (m, 2 H) 6,93 - 7,07 (m, 2 H) 4,65 (d, J=5,80 Hz, 1 H) 4,26 (t, J=7,32 Hz, 1 H)
- 35 3,61 - 3,79 (m, 1 H) 2,62 - 2,82 (m, 3 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 1,25 - 1,39 (m, 3 H) 0,84 - 1,00 (m, 1 H) 0,42 - 0,62 (m, 3 H) 0,29 - 0,40 (m, 1 H).

Preparación Hac

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo



5

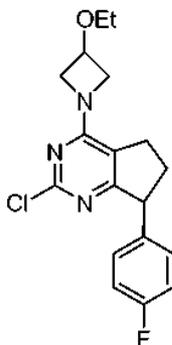
Se hizo reaccionar 3-ciano-3-metilazetidina con la Preparación H de la manera de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ = 343,0 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,96 - 7,13 (m, 5 H) 4,73 (d, >6,71 Hz, 1 H) 4,35 (d, >7,32 Hz, 2 H) 4,33 (s a, 1 H) 4,27 (dd, >9,00, 2,90 Hz, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 1 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 2,64 - 2,78 (m, 1 H) 2,11 (dd, >13,89, 7,48 Hz, 1 H) 1,76- 1,91 (m, 3 H).

10

Preparación Had

2-cloro-4-(3-etoxiazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

15



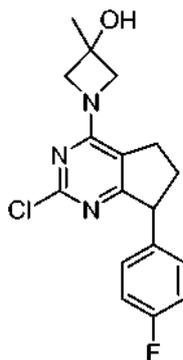
Se hizo reaccionar 3-etoxiazetidina con la Preparación H de la manera d la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ = 348,0 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 4,51 (s a, 2 H) 4,36 - 4,48 (m, 1 H) 4,13 - 4,32 (m, 3 H) 3,50 (qd, J=6,97, 3,20 Hz, 2 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 2,82 - 2,96 (m, 1 H) 2,51 - 2,70 (m, 1 H) 1,93 - 2,11 (m, 1 H) 1,16 - 1,35 (m, 3 H).

20

Preparación Hae

1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidín-3-ol

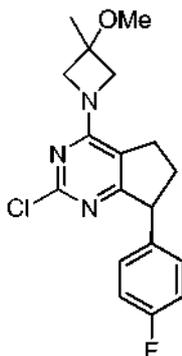
25



- 5 Se hizo reaccionar 3-metilazetidina-3-ol con la Preparación H de la manera de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ = 334,0 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,00 (t, J=8,55 Hz, 2 H) 4,41 (d, J=6,71 Hz, 2 H) 4,39 (s a, 3 H) 3,05 - 3,17 (m, 1 H) 2,90 - 3,04 (m, 1 H) 2,73 (ddd, J=9,08, 4,88, 4,65 Hz, 1 H) 2,03 - 2,19 (m, 1 H) 1,65 (s, 3 H).

Preparación Haf

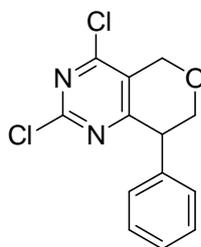
- 10 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



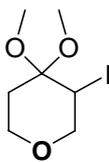
- 15 Se hizo reaccionar 3-metoxi-3-metilazetidina con la Preparación H de la manera de la Preparación Gi para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (M+H)⁺ = 348.

Preparación I

- 20 2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



- 25 Intermedio I(1)
3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano

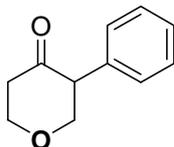


5 A una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (18,52 ml, 200 mmol) y ortoformiato de trimetilo (100 ml, 914 mmol) a 0 °C se añadió yodo (49,2 ml, 200 mmol) lentamente durante 10 min. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 30 minutos y luego se dejó llegar hasta ta y se agitó hasta que la TLC indicó que se había consumido todo el material de partida (aproximadamente 1 h). La reacción se enfrió entonces hasta 0 °C y se enfrió mediante la adición lenta de tiosulfato sódico acuoso saturado (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahidro-2H-pirano (43,95 g, 162 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

10 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,25 (1 H, c, *J*=2,44 Hz), 3,93 - 4,01 (1 H, m), 3,84 - 3,93 (2 H, m), 3,57 (1 H, td, *J*=11,75, 2,44 Hz), 3,19 - 3,30 (6 H, m), 2,34 (1 H, ddd, *J*=14,34, 12,21, 4,88 Hz), 1,80 (1 H, dc, *J*=14,34, 2,44 Hz).

15 Intermedio I(2)

3-fenildihidro-2H-piran-4(3H)-ona



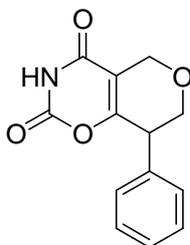
20 A una mezcla agitada de ácido fenilborónico (16,81 g, 138 mmol), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (1,393 g, 9,19 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidratado (1,092 g, 4,59 mmol) en THF (92 ml) a 0 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0 M en THF) (184 ml, 184 mmol) gota a gota durante 10 min. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 15 min. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió entonces 2-propanol (375 ml) (previamente purgada con N₂). La mezcla resultante se dejó llegar hasta ta, momento

25 en el que se añadió gota a gota durante 5 minutos 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahidro-2H-pirano (Intermedio I(1)) (25 g, 92 mmol). La mezcla de reacción se llevó entonces hasta 60 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 0 °C y se enfrió mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso 1 N hasta un valor ácido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 3-fenildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (8,37 g, 47,5 mmol, 51,7 % de rendimiento) como un aceite ligeramente naranja. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,21 - 7,26 (2 H, m), 4,17 - 4,31 (2 H, m), 3,91 - 4,05 (2 H, m), 3,78 (1 H, dd, *J*=8,55, 6,10 Hz), 2,61 - 2,74 (1 H, m), 2,51 - 2,61 (1 H, m).

30

35 Intermedio I(3)

8-fenil-7,8-dihidropirano[3,4-*e*][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



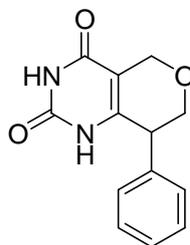
40 Una mezcla de 3-fenildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Intermedio I(2)) (3 g, 17,02 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (10,48 g, 29,8 mmol) en un tubo herméticamente cerrado se calentó hasta 58 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se llevó entonces hasta 130 °C y se agitó durante otras 2 h. La reacción viró a color negro durante este tiempo. Después de enfriar hasta ta, se suspendió el alquitrán en EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 8-fenil-7,8-dihidropirano[3,4-*e*][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (2,58 g, 10,52 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 246,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,34 - 7,41 (4 H, m), 7,29 - 7,34 (1 H, m), 4,42 - 4,63 (2 H, m), 4,08 -

45

4,15 (1 H, m), 3,94 (1 H, dd, $J=11,44$, 4,12 Hz), 3,85 (1 H, ddd, $J=4,20$, 2,44, 2,21 Hz).

Intermedio I(4)

5 8-fenil-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona

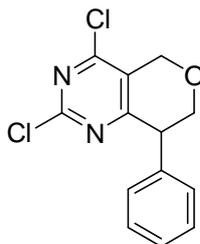


10 Una solución de 8-fenil-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio I(3)) (2,58 g, 10,52 mmol) en hidróxido amónico (28,7 ml, 736 mmol) se calentó hasta 80 °C en un tubo herméticamente cerrado y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró hasta sequedad para dar 8-fenil-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona. El material bruto se llevó tal cual. CL-EM (M+H)⁺ = 245,2.

Preparación I

15

2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina

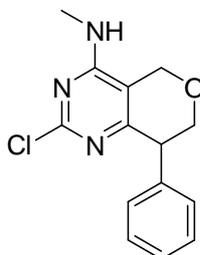


20 Una mezcla de 8-fenil-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio I(4)) (2569 mg, 10,52 mmol) y POCl₃ (29,400 ml, 315 mmol) se calentó hasta 100 °C bajo radiación de microondas en un tubo herméticamente cerrado durante 1 h. La mezcla resultante se vertió sobre hielo. Cuando se hubo fundido todo el hielo, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (194 mg, 0,690 mmol, 6,56 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 281,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,30 - 7,37 (2 H, m), 7,25 - 7,30 (1 H, m), 7,18 - 7,25 (2 H, m), 4,90 - 5,00 (1 H, m), 4,75 - 4,84 (1 H, m), 4,16 - 4,26 (2 H, m), 4,02 - 4,15 (1 H, m).

25

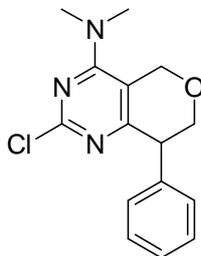
Preparación Ia

30 2-cloro-N-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



35 A una solución de 2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación I) (194 mg, 0,690 mmol) en MeOH (6901 μl) se añadió clorhidrato de metanamina (69,9 mg, 1,035 mmol) y N,N-diisopropiletamina (301 μl, 1,725 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/Hexanos) dio 2-cloro-N-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (126 mg, 0,457 mmol, 66,2 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 276,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (2 H, t, $J=7,32$ Hz), 7,20 - 7,25 (1 H, m), 7,14 - 7,20 (2 H, m), 4,47 - 4,62 (2 H, m), 4,47 (1 H, s), 4,00 - 4,11 (2 H, m), 3,95 (1 H, d, $J=3,36$ Hz), 3,08 (3 H, d, $J=4,88$ Hz).

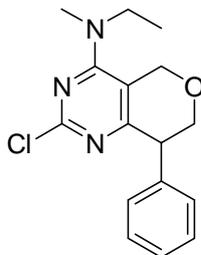
40

*Preparación Ib*2-Cloro-*N,N*-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina

5

Se agitó a *ta* durante 1,5 h una solución de 2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidina (135 mg, 0,480 mmol) y dimetilamina en exceso (216 mg, 4,80 mmol) en MeOH (2 ml). El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-*N,N*-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina (139 mg, 0,480 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 290,3.

10

*Preparación Ic*2-Cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina

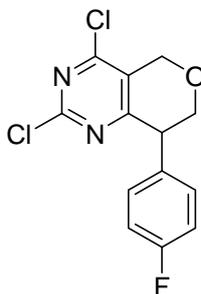
15

Se agitó a *ta* durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidina (135 mg, 0,480 mmol) y *N*-metiletanamina en exceso (284 mg, 4,80 mmol) en MeOH (2 ml). El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina (146 mg, 0,481 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 304,2.

20

*Preparación J:*2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidina

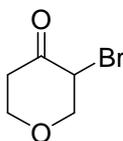
25



Intermedio J(1):

3-bromodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona

30



A una solución enfriada de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (10,0 g, 99,8 mmol) en THF se añadió una solución de hidrotribromuro de pirrolidona (49,54 g, 99,8 mmol) en THF durante un período de 10 minutos a °C. La mezcla de

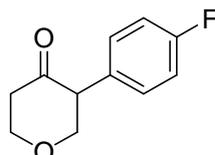
35

reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), agua (100 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 3-bromodihidro-2H-piran-4(3H)-ona (12,0 g, 67 %) como líquido aceitoso. El compuesto

bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 4,89-4,87 (1H, m) 4,28-4,27 (1H, m) 4,25-4,4,24 (1H, m) 3,85-3,74 (2H, m) 2,71-2,66 (2H, m).

Intermedio J(2):

10 3-(4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

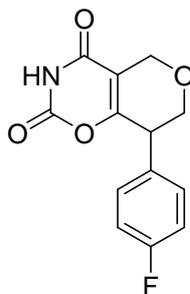


A una solución del Intermedio J(1) (12,0 g, 66,9 mmol) en benceno se añadió solución 2 M de bromuro de 4-fluorofenil magnesio en éter (13,34 g, 33,48 ml, 66,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió con HCl acuoso 1,5 N (80 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 x 2). La fase orgánica reunida se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto

bruto como líquido aceitoso. El compuesto bruto se disolvió en benceno y se añadió una solución de bromuro de 4-fluorofenil magnesio en éter (9,7 g, 24,5 ml, 49,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con HCl acuoso 1,5 N (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 x 2). La fase orgánica reunida se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 230-400) usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-(4-fluorofenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3,0 g, 36 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 195,2. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ ppm 7,7,21-7,18 (2H, m), 7,06-7,01 (2H, m), 4,28-4,21 (2H, m), 3,99-3,91 (2H, m), 3,79-3,76 (1H, m) 2,72-2,67 (1H, m) 2,64-2,55 (1H, m).

Intermedio J(3)

30 8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-*e*][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona

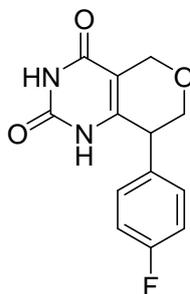


Se calentó a 58 °C una solución del Intermedio J(2) (1,5 g, 7,72 mmol) e isocianato de N-clorocarbonilo (0,97 g, 9,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A continuación, se aumentó la temperatura de reacción hasta 130 °C y se mantuvo durante 2 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-*e*][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (0,8 g, 38 %) como sólido marrón. CL-EM (M-H)⁺ = 262,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,97 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 4,48-4,32 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,77 (1H, m).

Se calentó a 58 °C una solución del Intermedio J(2) (1,5 g, 7,72 mmol) e isocianato de N-clorocarbonilo (0,97 g, 9,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. A continuación, se aumentó la temperatura de reacción hasta 130 °C y se mantuvo durante 2 h. La masa de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-*e*][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (0,8 g, 38 %) como sólido marrón. CL-EM (M-H)⁺ = 262,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,97 (1H, s), 7,43-7,39 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 4,48-4,32 (2H, m), 4,05 (2H, m), 3,77 (1H, m).

Intermedio J(4)

8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona

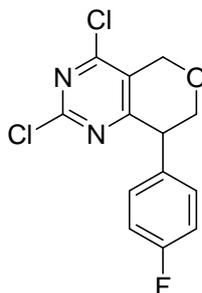


5

Se calentó a reflujo durante 18 h una solución del Intermedio J(3) (0,8 g, 3,0 mmol) en amoníaco acuoso (50 ml). Se retiró el amoníaco en exceso a presión reducida y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 4). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (0,4 g, 50 %). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 263,4. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,16 (1H, s), 10,79 (1H, s), 7,33-7,29 (2H, m), 7,19-7,15 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,75-3,68 (2H, m).

15 Preparación J

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



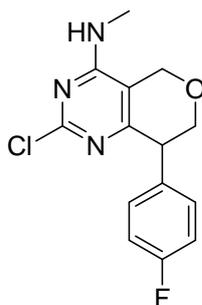
20

Se calentó a reflujo durante 18 h una solución del Intermedio J(4) (0,7 g, 2,6 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (20 vol.). Se evaporó el exceso de POCl₃ a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 2), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (0,79 g) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 299,0.

25

Preparación Ja

30 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



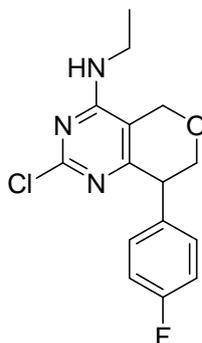
35

A una solución de la Preparación J (0,7 g, 2,3 mmol) en metanol se añadió Cs₂CO₃ (1,49 g, 4,6 mmol) seguido por adición de clorhidrato de metilamina (0,78 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de

etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,34 g, 49 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 294,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,22-7,19 (2H, m), 7,13-7,07 (2H, m), 4,91 (1H, m), 4,75 (1H, m), 4,12-4,08 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,05 (6H, s).

Preparación Jb

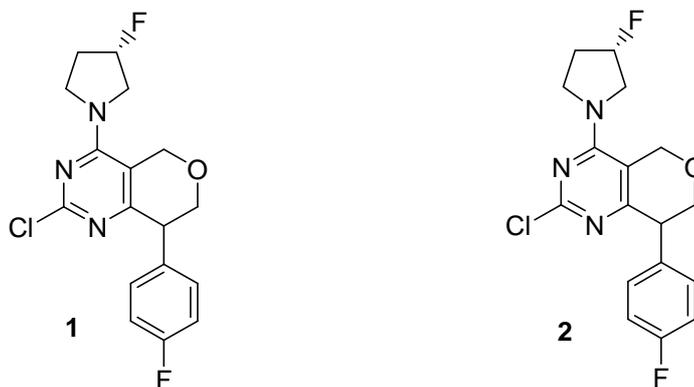
2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de la Preparación J (0,350 g, 1,17 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,30 g, 2,2 mmol) seguida por clorhidrato de etilamina (0,113 g, 1,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50-55 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,16 g, 60 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 308,2.

Preparación Jc1 y Jc2

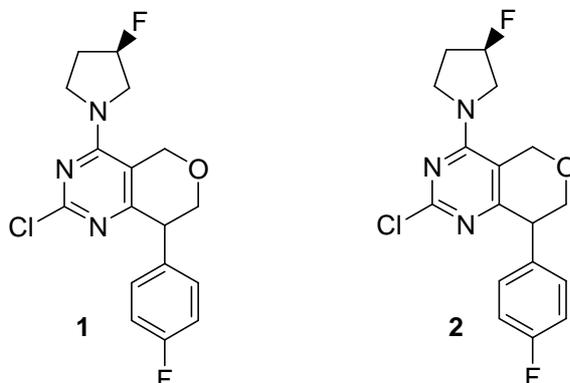
2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



A una solución de la Preparación J (0,70 g, 2,34 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,60 g, 4,6 mmol) seguida por (R)-3-fluoropirrolidina (0,58 g, 4,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (40 % etanol en hexano) para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (0,90 g, 11 % de Isómero 1, 0,110 g, 13 % de Isómero 2) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 352,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,24 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,40 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,14-4,09 (2H, m), 3,91-3,81 (3H, m), 3,75-3,66 (2H, m), 2,51-2,18 (2H, m).

Preparación Jd 1 y Jd2

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



5

A una solución de la Preparación J (0,70 g, 2,34 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,60 g, 4,6 mmol) seguida por (S)-3-fluoropirrolidina (0,58 g, 4,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (etanol al 40 % en hexano) para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (0,100 g, 12 % de Isómero 1, 0,110 g, 13 % de Isómero 2) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 352,2.

10

Jd1: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,24 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,40 (1H, m), 4,12 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 4,88 (1H, d, *J* = 14,4 Hz), 4,11 (2H, m), 3,94-3,89 (3H, m), 3,72-3,58 (2H, m), 2,20-2,01 (2H, m).

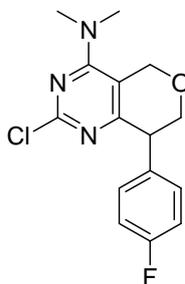
15

Jd2: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,21 (2H, m), 7,13 (2H, m), 5,39 (1H, m), 5,02 (2H, m), 4,02-3,97 (2H, m), 3,91-3,84 (4H, m), 3,73 (1H, m), 2,23-2,01 (2H, m).

Preparación Je

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina

20



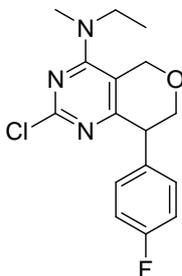
25

A una solución de la Preparación J (0,7 g, 2,3 mmol) en metanol se añadió Cs₂CO₃ (1,49 g, 4,6 mmol) seguido por la adición de clorhidrato de metilamina (0,95 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,35 g, 49 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 308,2. Este compuesto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

30

Preparación Jf

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



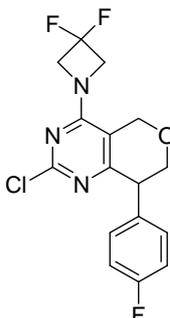
5

A una solución de la Preparación J (0,7 g, 2,3 mmol) en metanol se añadió Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,6 mmol) seguido por la adición de clorhidrato de etilmetilamina (1,1 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,39 g, 52 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 322,2. Este compuesto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

15

Preparación Jg

2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



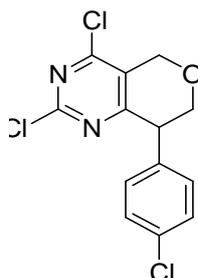
20

A una solución de la Preparación J (0,7 g, 2,3 mmol) en metanol se añadió Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,6 mmol) seguido por la adición de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,60 g, 4,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (0,42 g, 50 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 355,2. Este compuesto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

25

Preparación K

2,4-dicloro-8-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina

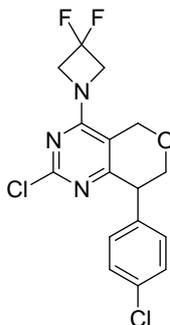


35

El compuesto del epígrafe se preparó de forma análoga a la Preparación J, como un sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 315,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (2H, dd, *J* = 2,0, 6,4 Hz), 7,17 (2H, dd, *J* = 2,0, 6,4 Hz), 4,91 (1H, d, *J* = 16,4 Hz), 4,76 (1H, d, *J* = 16,0 Hz), 4,18 - 4,09 (3H, m).

5 *Preparación Ka*

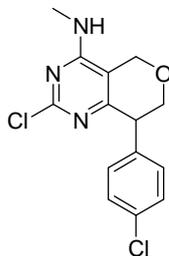
2-cloro-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



10 Se combinaron 2,4-dicloro-8-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación K*) (500 mg, 1,584 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (308 mg, 2,377 mmol) y se purificó según la *Preparación Ha* para dar 2-cloro-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (400 mg, 1,075 mmol, 67,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 372,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,22 - 7,34 (2 H, m), 7,12 (2 H, d, *J*=8,24 Hz), 4,63 - 4,85 (2 H, m), 4,46 - 4,64 (3 H, m), 4,04 - 4,17 (1 H, m), 3,91 - 4,04 (2 H, m).

Preparación Kb

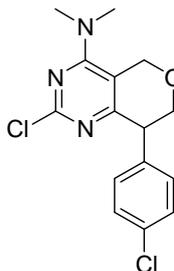
20 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



25 Se combinaron 2,4-dicloro-8-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación K*) (500 mg, 1,584 mmol) y clorhidrato de metanamina (160 mg, 2,377 mmol) y se purificó según la *Preparación Ha* para dar 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (150 mg, 0,484 mmol, 30,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 310,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,22 - 7,31 (2 H, m), 7,13 (2 H, d, *J*=8,55 Hz), 4,46 - 4,64 (1 H, m), 4,43 (1 H, s ancho), 3,97 - 4,14 (1 H, m), 3,91 (1 H, d, *J*=3,36 Hz), 3,09 (3 H, d, *J*=4,88 Hz).

30 *Preparación Kc*

2-cloro-8-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



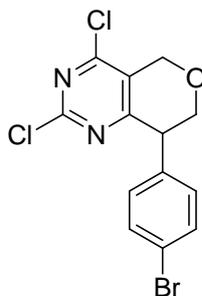
35 Se combinaron 2,4-dicloro-8-(4-clorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación K*) (500 mg, 1,584 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF) (1,188 ml, 2,377 mmol) y se purificaron según la *Preparación Ha* para

dar 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,234 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 324,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20 - 7,31 (2 H, m), 7,04 - 7,15 (2 H, m), 4,70 - 4,89 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,60, 5,49 Hz), 4,05 (1 H, t, J=5,49 Hz), 3,87 (1 H, dd, J=11,60, 5,49 Hz), 3,05 - 3,19 (6 H, m).

5

Preparación L

2,4-dicloro-8-(4-bromofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



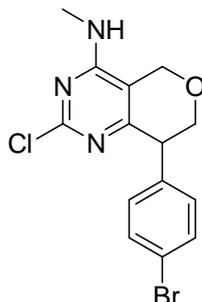
10

El compuesto del epígrafe se preparó de forma análoga a la Preparación J, como un sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 359,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,87 (1H, d, J = 16,0 Hz), 4,30 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 4,6, 11,4 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 4,8, 11,6 Hz).

15

Preparación La

8-(4-bromofenil)-2-cloro-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



20

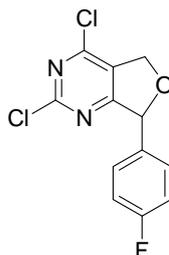
Se combinaron 8-(4-bromofenil)-2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación L*) (500 mg, 1,389 mmol) y clorhidrato de metanamina (141 mg, 2,083 mmol) y se purificó según la *Preparación Ha* para dar 8-(4-bromofenil)-2-cloro-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (210 mg, 0,592 mmol, 42,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 356,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,46 (2 H, d, J=8,24 Hz), 7,13 (2 H, d, J=8,55 Hz), 4,43 - 4,71 (2 H, m), 4,09 (1 H, dd, J=11,44, 4,12 Hz), 3,92 - 4,03 (1 H, m), 3,86 (1 H, d, J=3,05 Hz), 3,00 (3 H, s).

25

Preparación M

30

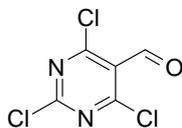
2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina



35

Intermedio M(1)

2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo



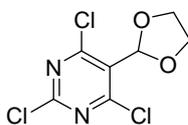
5

Se calentó a reflujo durante 15 h una solución de pirimidin-2,4,6-triol (10,0 g, 78,2 mmol), DMF (12 ml) en POCl₃ (10 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para dar 2,4,6-tricloropirimidin-5-carbaldehído (8,0 g, 47 %) como sólido amarillo. Este compuesto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

10

Intermedio M(2)

2,4,6-tricloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirimidina



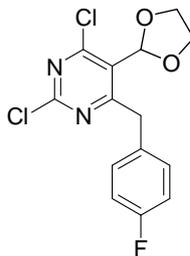
15

A una solución del Intermedio M(1) (5,0 g, 23,6 mmol) en benceno seco se añadió etilenglicol (4,0 ml, 64,5 mmol) seguido por ácido *p*-toluenosulfónico (0,15 g, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con benceno caliente. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como fase móvil para dar (4,5 g, 75 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 256,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,6 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,76-7,41 (3H, m), 7,23-7,13 (4H, m), 5,87 (1H, s), 5,33 (1H, dd, *J* = 27, 8 Hz), 5,17 (1H, dd, *J* = 27, 8), 4,67 (4H, m), 3,72 (3H, s).

20

Intermedio M(3)

2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-6-(4-fluorobencil)pirimidina



30

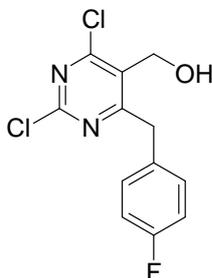
A una solución del Intermedio M(2) (4,0 g, 15,6 mmol) en éter dietílico seco se añadió bromuro de 4-fluorobencil magnesio (75,2 ml, 18,8 mmol, solución 0,25 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con cloruro amónico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combiflash usando acetato de etilo al 1,4 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2,4-dicloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-6-(4-fluorobencil)pirimidina (2,2 g, 43,1 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 327,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,26 (2H, m), 7,10 (2H, m), 6,19 (1H, s), 4,25 (2H, s), 4,19 (2H, m), 4,02 (2H, m).

35

40

Intermedio M(4)

(2,4-dicloro-6-(4-fluorobencil)pirimidin-5-il)metanol



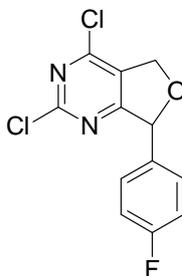
5

A una solución del Intermedio M(3) (2,0 g, 6,07 mmol) en THF se añadió HCl acuoso 6 N durante un período de 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El volumen de reacción se redujo a la mitad y la solución se extrajo con éter dietílico (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto (1,2 g). El compuesto bruto se disolvió en metanol y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,234 g) a la mezcla de reacción. La solución resultante se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con cloruro amónico acuoso saturado, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lavó con agua (25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar (2,4-dicloro-6-(4-fluorobencil)pirimidin-5-il)metanol (1,0 g, 58 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 488,1. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,25 (2H, m), 7,01 (2H, m), 4,82 (2H, m), 4,27 (2H, s).

20

Preparación M

2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina



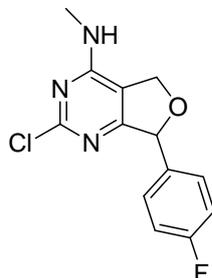
25

A una solución del Intermedio M(4) (1,0 g, 3,48 mmol) en benceno seco (100 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,4 g, 3,48 mmol) seguido por tetraacetato de plomo (0,3 g, 3,48 mmol) a temperatura ambiente (el color de la mezcla de reacción cambió de incoloro a marrón). La masa de reacción se calentó a reflujo durante 18 h usando un aparato de Dean Stark. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con éter dietílico. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con éter dietílico. La solución orgánica se lavó con agua (25 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado, solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combiflash usando acetato de etilo al 0,9 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (0,250 mg, 30 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 485,0. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,48-7,44 (2H, m), 7,16-7,12 (2H, m), 6,15 (1H, s), 5,40 (1H, dd, J = 13,6 Hz), 5,27 (1H, dd, J = 13,6).

35

Preparación Ma

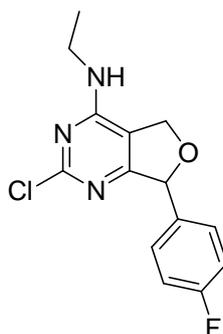
2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina



5 Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) (250 mg, 0,877 mmol) y clorhidrato de metanamina (89 mg, 1,315 mmol) y se purificó según la Preparación la para dar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (149 mg, 0,533 mmol, 60,8 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 280,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,31 - 7,44 (2 H, m), 7,05 - 7,17 (2 H, m), 5,80 - 5,95 (1 H, m), 4,94 - 5,21 (2 H, m), 2,93 - 3,07 (3 H, m).

Preparación Mb

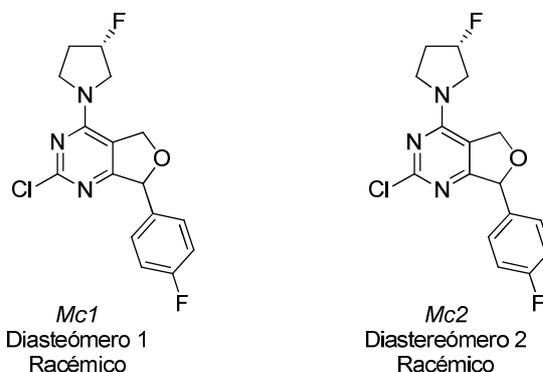
2-cloro-N-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina



20 Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) (125 mg, 0,438 mmol) y clorhidrato de etilamina (53,6 mg, 0,658 mmol) y se purificó según la Preparación Ha para dar 2-cloro-N-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (38,17 mg, 0,130 mmol, 29,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 294,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,24 - 7,38 (2 H, m), 6,92 - 7,08 (2 H, m), 5,73 - 5,98 (1 H, m), 4,83 - 5,21 (2 H, m), 3,36 - 3,63 (2 H, m), 1,13 - 1,28 (3 H, m).

Preparaciones Mc1 y Mc2

2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina

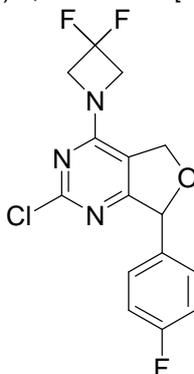


30 Se combinaron 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) (125 mg, 0,438 mmol) y (S)-3-fluoropirrolidina, HCl (83 mg, 0,658 mmol) y se purificó según la Preparación Ha para dar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina

(*Mc1*, Diastereómero 1, primero en eluir) (49 mg, 0,145 mmol, 33,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 338,0.
 (*Mc2*, Diastereómero 2, segundo en eluir) (40 mg, 0,118 mmol, 27,0 % de rendimiento).
 CL-EM (M+H)⁺ = 338,0. No se determinó la estereoquímica relativa de *Mc1* y *Mc2*.

5 *Preparación Md*

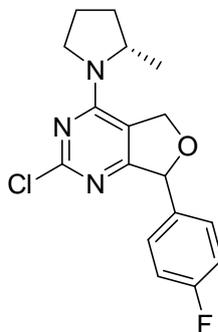
2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina



10 A una solución de la Preparación M (0,05 g, 0,176 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,045 g, 0,30 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,03 g, 0,193 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 6 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (0,035 g, 46 %) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 342,2.

Preparación Me

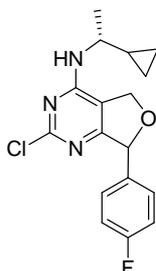
20 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d] pirimidina



25 Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) como se describe en la Preparación Hp1 y Hp2 con sal *p*-toluenosulfonato de (S)-2-metilpirrolidina para proporcionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación Me) como una mezcla de 2 diastereómeros. CL-EM (M+H)⁺ = 334,1.

Preparación Mf

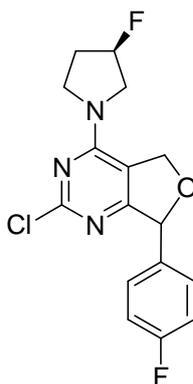
30 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropil)etil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina



- 5 A una solución de 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) (150 mg, 0,526 mmol) en THF (2631 μ l) se añadió (R)-1-ciclopropiletanamina, HCl (128 mg, 1,052 mmol) y DIEA (368 μ l, 2,105 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h y se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (Preparación Mf) (25 mg, 0,075 mmol, 14,24 % de rendimiento) como una mezcla de 2 diastereómeros. CL-EM (M+H)⁺ = 334,1.

Preparación Mg

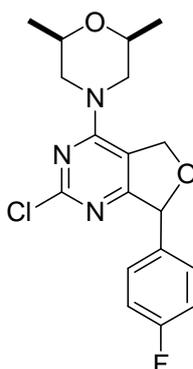
- 10 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina



- 15 Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) como se describe en la Preparación Xa con (R)-3-fluoropirrolidina, HCl para dar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación Mg). CL-EM (M+H)⁺ = 338,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 - 7,47 (m, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 5,83 - 5,97 (m, 1 H) 5,54 (dd, J=11,33, 3,53 Hz, 1 H) 5,36 - 5,49 (m, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 3,65 - 3,88 (m, 3 H) 2,30 - 2,52 (m, 1 H) 2,02 - 2,20 (m, 1 H).

20 *Preparación Mh*

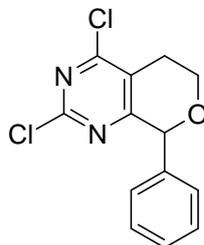
- 2-cloro-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina



- 25 Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación M) como se describe en la Preparación Xa con (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina para dar 2-cloro-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación Mh). CL-EM (M+H)⁺ = 364,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (dd, J=8,70, 5,34 Hz, 2 H) 7,07 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 5,90 (s ancho, 1 H) 5,34 - 5,42 (m, 1 H) 5,24 - 5,34 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,02 Hz, 2 H) 3,67 (ddd, J=10,38, 6,41, 2,44 Hz, 4 H), 1,20 (m, 6H).
- 30

Preparación N

2,4-dicloro-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina

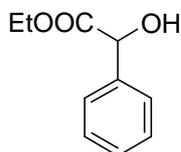


5

Intermedio N(1)

2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo

10



A una solución enfriada de 2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo (25,0 g, 164,3 mmol) en etanol se añadió H_2SO_4 concentrado (15 ml) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml x 2), agua (100 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2-hidroxi-2-fenilacetato de etilo (24,5 g, 83 %) como compuesto bruto (líquido oleoso). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺ = 198,2. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,41-7,28 (5H, m), 6,04 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,11 (1H, d, J = 4,0 Hz), 4,13 (2H, m), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz).

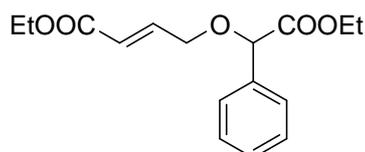
15

20

Intermedio N(2)

4-(2-etoxi-2-oxo-1-feniletoksi)but-2-enoato de etilo

25



A una solución del Intermedio N(1) (20,0 g, 110,9 mmol) en hexano se añadió óxido de plata (66,75 g, 288,5 mmol) seguido por sulfato de magnesio (2,66 g, 220 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió óxido de plata (71,8 g, 310,9 mmol) seguido por etil-4-bromocrotonato (32,0 g, 166 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 4-(2-etoxi-2-oxo-1-feniletoksi)but-2-enoato de etilo (20,0 g, 62,5 %) como líquido aceitoso. CL-EM ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺ = 310,2. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,42-7,35 (5H, m), 6,90 (1H, m), 6,05 (1H, m), 5,09 (1H, s), 4,26 (2H, m), 4,16 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz).

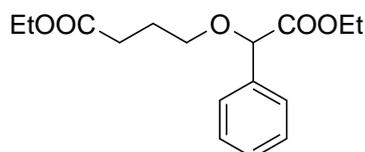
30

35

Intermedio N(3)

4-(2-etoxi-2-oxo-1-feniletoksi)butanoato de etilo

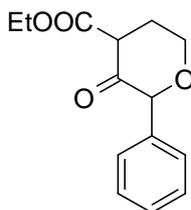
40



A una solución del Intermedio N(2) (20,0 g, 68,41 mmol) en etanol se añadió paladio sobre carbón (10 %, p/p) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación bajo una presión de botella de hidrógeno durante 30 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con etanol. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 4-(2-etoxi-2-oxo-1-feniletoksi)butanoato de etilo (12,0 g, 59,5 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 295,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,41-7,27 (5H, m), 4,96 (1H, s), 4,07 (4H, m), 3,62 (1H, m), 3,49 (1H, m), 2,36 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,15 (6H, m).

Intermedio N(4)

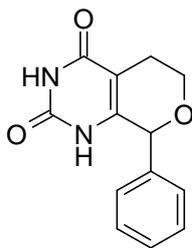
3-oxo-2-feniltetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo



A una solución enfriada de Intermedio N(3) (12,0 g, 40,76 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (9,13 g, 81,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-oxo-2-feniltetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (6,0 g, 59,4 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 249,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,81 (1H, s), 7,36 (5H, m), 5,20 (1H, s), 4,23 (2H, c, *J* = 7,2,0 Hz), 3,71 (1H, m), 3,67 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,32 (1H, m), 1,29 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Intermedio N(5)

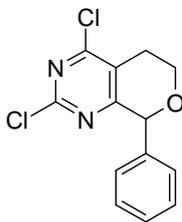
8-fenil-5,6-dihidro-1H-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2,4(3H,8H)-diona



A una solución del Intermedio N(4) (6,0 g, 24,16 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (6,76 g, 60,41 mmol) seguido por urea (3,62 g, 60,41 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo como fase móvil para dar 8-fenil-5,6-dihidro-1H-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2,4(3H,8H)-diona (3,0 g, 50,8 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁺ = 243,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,10 (1H, s), 10,57 (1H, s), 7,42-7,39 (3H, m), 7,32 (2H, m), 5,32 (1H, s), 3,71-3,56 (2H, m), 2,38-2,27 (2H, m).

Preparación N

2,4-dicloro-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina



5

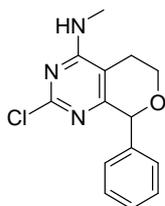
Se calentó a reflujo durante 18 h una solución del Intermedio N(5) (2,0 g, 8,18 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (10 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina (2,0 g, bruto) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 281,0.

10

Preparación Na

15

2-cloro-N-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina

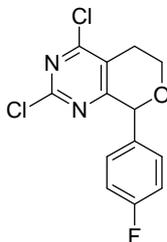


A una solución de la Preparación N (2,1 g, bruto) en acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (1,83 g, 14,2 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de metilamina (0,96 g, 14,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,7 g, 35,7 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 276,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,49 (1H, m), 7,36-7,31 (3H, m), 7,25-7,23 (2H, m), 5,45 (1H, s), 4,0 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,87 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,55 (1H, m), 2,44 (1H, m).

25

Preparación O

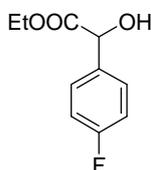
30 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina



35

Intermedio O(1)

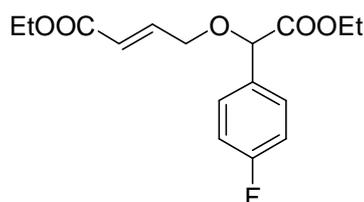
2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo



A una solución enfriada de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (5,0 g, 29,4 mmol) en etanol se añadió H₂SO₄ concentrado (10 ml) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml x 2), agua (20 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacetato de etilo (5,0 g, 90 %) como compuesto bruto (líquido oleoso). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H₂O)⁺ = 216. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,43-7,46 (2H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 6,11-6,13 (1H, m), 5,14 (1H, d, *J* = 5,20 Hz), 3,35-4,13 (2H, m), 1,12-1,15 (3H, m).

10 Intermedio O(2)

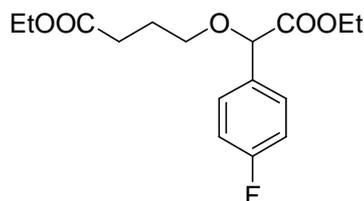
4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi)but-2-enoato de etilo



A una solución del Intermedio O(1) (3,0 g, 15,1 mmol) en hexano se añadió óxido de plata (9,1 g, 39,3 mmol) seguido por sulfato de magnesio (1,8 g, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió óxido de plata (9,7 g, 39,9 mmol) seguido por 4-bromocrotonato de etilo (4,3 g, 22,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi)but-2-enoato de etilo (3,0 g, 90 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H₂O)⁺ = 328,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,42-7,45 (2H, m), 7,04-7,26 (2H, m), 6,95 (1H, m), 6,12 (1H, m), 4,89 (1H, s), 4,13-4,28 (6H, m), 1,30 (3H, t, *J* = 7,20 Hz), 1,26 (3H, *J* = 6,8 Hz).

25 Intermedio O(3)

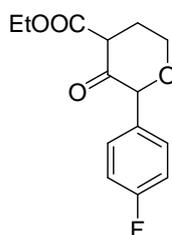
4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi)butanoato de etilo



A una solución del Intermedio O(2) (3,0 g, 9,6 mmol) en etanol se añadió paladio sobre carbón (10 %, p/p) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación bajo una presión de botella de hidrógeno durante 30 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con etanol. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi)butanoato de etilo (3,0 g, 63 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 313,2 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,29-7,46 (2H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 4,84 (1H, s), 4,10-4,23 (4H, m), 3,59-3,63 (1H, m), 3,42-3,53 (1H, m), 2,47 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,99 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 1,22-1,32 (6H, m).

40 Intermedio O(4)

2-(4-fluorofenil)-3-oxotetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo

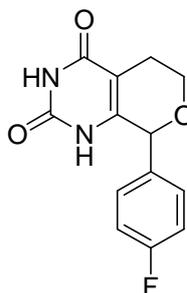


45

A una solución enfriada de Intermedio O(3) (3,0 g, 9,6 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (2,1 g, 19,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-(4-fluorofenil)-3-oxotetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 55 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 267,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,81 (1H, s), 7,22-7,42 (2H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 5,23 (1H, s), 4,22 (2H, c, *J* = 7,2 Hz), 3,87-3,88 (1H, m), 3,69-3,84 (1H, m), 2,34-2,35 (1H, m), 2,30-2,33 (1H, m), 1,27 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Intermedio O(5)

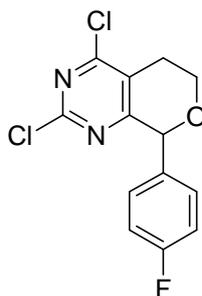
8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-1H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,8H)-diona



A una solución del Intermedio O(4) (0,30 g, 1,12 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (0,253 g, 2,2 mmol) seguido por urea (0,135 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La masa de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidro-1H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4(3H,8H)-diona (0,150 g, 40 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M-H)⁺ = 263,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,14 (1H, s), 10,57 (1H, s), 7,35-7,36 (2H, m), 7,22 (2H, m), 5,34 (1H, s), 3,66-3,71 (1H, m), 3,58-3,64 (1H, m), 2,33 (2H, m).

Preparación O

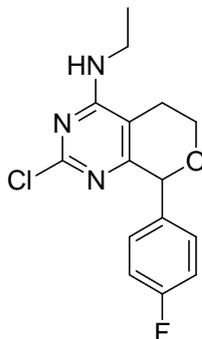
2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina



Se calentó a reflujo durante 18 h una solución del Intermedio O(5) (0,30 g, 1,1 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (10 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 2), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina (0,20 g, bruto) como líquido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 299,0.

Preparación Oa

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina



5

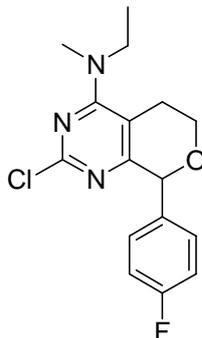
A una solución de la Preparación O (0,35 g, 1,1 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,30 g, 2,2 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de etilamina (0,113 g, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,15 g, bruto) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 308,2,0.

10

Preparación Ob

15

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N-metil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina



20

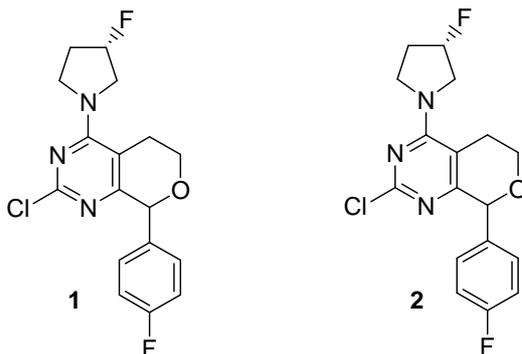
A una solución de la Preparación O (0,20 g, 0,61 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,172 g, 1,3 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de etilmetilamina (0,47 g, 0,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N-metil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,020 g bruto) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 322,2.

25

Preparación Oc1 y Oc2

30

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina



A una solución de la Preparación O (0,60 g, 2,1 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,516 g, 4,6 mmol) seguida por la adición de (R)-3-fluoropirrolidina (0,301 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina

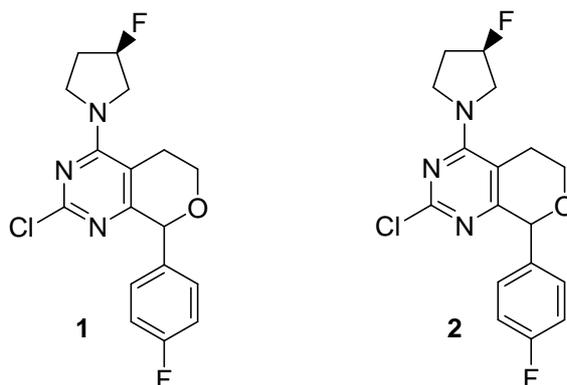
(0,110 g, 40 % de Isómero 1, 0,109 g, 40 % de Isómero 2) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 352,0.

Oc1: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,36-7,36 (2H, m), 7,16 (2H, m), 5,50 (2H, d, *J* = 8,40 Hz), 5,35 (1H, s), 3,58-3,98 (7H, m), 3,24-3,34 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,04-2,28 (2H, m).

Oc2: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,19-7,33 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 5,34 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,91-4,10 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,69-3,75 (2H, m), 3,05 (2H, t, *J* = 5,20 Hz), 2,01 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).

Preparación Od1 y Od2

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina



A una solución de la Preparación O (0,60 g, 2,1 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,516 g, 4,6 mmol) seguida por la adición de (S)-3-fluoropirrolidina (0,301 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina

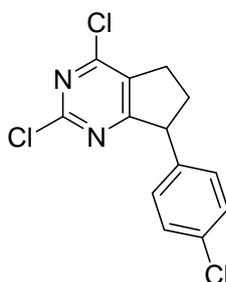
(0,102 g, 39 % de Isómero 1, 0,111 g, 40 % de Isómero 2) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 352,0.

Od1: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,36-7,36 (2H, m), 7,16 (2H, m), 5,50 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 5,35 (1H, s), 3,58-3,98 (7H, m), 3,24-3,34 (1H, m), 2,78 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 2,04-2,28 (2H, m).

Od2: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,19-7,33 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 5,34 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,91-4,10 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,05 (2H, t, *J* = 5,20 Hz), 2,01 (2H, d, *J* = 8,0 Hz).

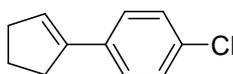
Preparación P

2,4-Dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[*d*]pirimidina



Intermedio P(1)

1-Cloro-4-ciclopentenilbenzeno

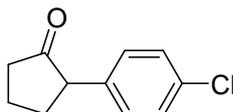


A una solución 1 M de bromuro de (4-clorofenil)magnesio (149 ml, 149 mmol) se añadió ciclopentanona (13,23 ml, 149 mmol). La solución se calentó tras la adición. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió con 10 g de hielo. Se añadió solución de ácido clorhídrico

6 N hasta que se disolvió el precipitado completamente. Se añadió éter. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de hidrógeno sulfito sódico, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-cloro-4-ciclopentenilbenceno (20,0 g, 112 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 179,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 - 7,39 (4H, m), 6,19 (1H, s), 2,66 - 2,74 (2H, m), 2,52 - 2,61 (2H, m), 2,01 - 2,12 (2H, m).

Intermedio P(2)

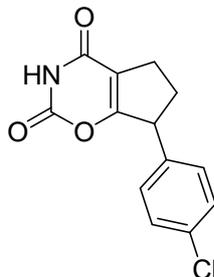
2-(4-Clorofenil)ciclopentanona



Una mezcla de ácido fórmico (60 ml, 84 mmol) y peróxido de hidrógeno (15 ml, 84 mmol) se calentó a 40 °C durante 10 min. La solución resultante se añadió cuidadosamente a 1-cloro-4-ciclopentenilbenceno (15 g, 84 mmol) en agitación. El sistema bifásico se agitó inicialmente a temperatura ambiente. Después de un determinado período de tiempo, tuvo lugar una reacción exotérmica espontánea, y la temperatura ascendió hasta aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CL/EM de la mezcla de reacción muestra la desaparición del material de partida y formación del producto. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió éter y la mezcla de reacción se removió vigorosamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(4-clorofenil)ciclopentanona (5,7 g, 29,3 mmol, 34,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 195,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,21 - 7,37 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,5 Hz), 3,25 (1H, dd, J=11,6, 8,5 Hz), 2,44 (2H, d, J=6,1 Hz), 2,15 - 2,31 (1H, m), 1,96 - 2,15 (3H, m), 1,78 - 1,95 (1H, m).

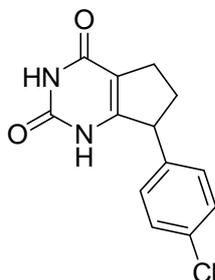
Intermedio P(3)

7-(4-Clorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



Se agitó a 58 °C en un recipiente de alta presión durante 1 h una solución de 2-(4-clorofenil)ciclopentanona (7,80 g, 40,1 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (7,61 g, 72,1 mmol). La temperatura se elevó hasta 130 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción solidificó. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (5,4 g, 20,48 mmol, 51,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 264,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,5 Hz), 4,15 - 4,25 (1H, m), 2,56 - 2,93 (4H, m).

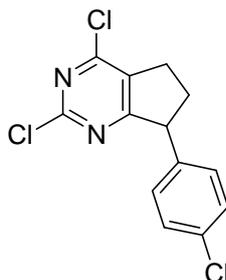
Intermedio P(4)

7-(4-Clorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

5

Se agitó a 100 °C en un recipiente de alta presión durante 6 h una solución de 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[*e*][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (5,4 g, 20,48 mmol) en hidróxido amónico concentrado (59,8 ml, 1536 mmol). La formación del precipitado blanco se observó durante el calentamiento. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (4,9 g, 18,65 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 263,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,37 (2H, d, *J*=8,2 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 4,16 (1H, d, *J*=5,2 Hz), 3,79 (1H, s ancho), 3,17 (1H, s), 2,51 (2H, d, *J*=1,8 Hz), 1,75 - 1,85 (1H, m).

10

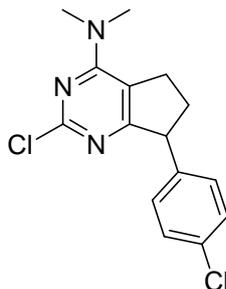
15 *Preparación P*2,4-Dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

20

Se calentó a 110 °C durante la noche una mezcla de 7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (4,7 g, 17,89 mmol), POCl₃ (53,4 ml, 573 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (18,26 ml, 143 mmol). La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados con hielo. Las paredes internas del recipiente de reacción se lavaron con DCM. Tan pronto como el hielo se fundió completamente, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2,4-dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (1,2 g, 4,01 mmol, 22,39 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 299,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 - 7,99 (2H, m), 7,09 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 4,41 (1H, t, *J*=8,4 Hz), 2,94 - 3,18 (2H, m), 2,73 (1H, dt, *J*=8,9, 4,5 Hz), 2,15 - 2,33 (1H, m).

25

30

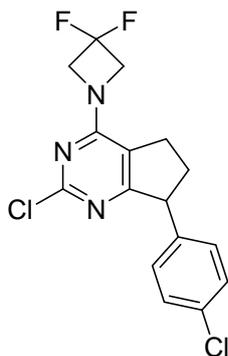
*Preparación Pa*2-Cloro-7-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

35

Se agitó a ta durante 30 min una solución de 2,4-dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (200 mg, 0,668 mmol) y dimetilamina en exceso (3,34 ml, 6,68 mmol) en MeOH (4 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-7-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (98 mg, 0,318 mmol, 47,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 308,1.

Preparación Pb

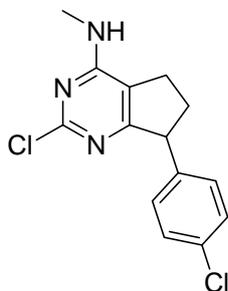
2-Cloro-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina



Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (325 mg, 1,085 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,945 ml, 5,42 mmol) y 3,3-difluoroazetidina, sal HCl (281 mg, 2,170 mmol) en MeOH (5 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (70 mg, 0,197 mmol, 18,12 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 356,1.

Preparación Pc

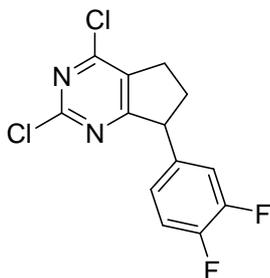
2-Cloro-7-(4-clorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina



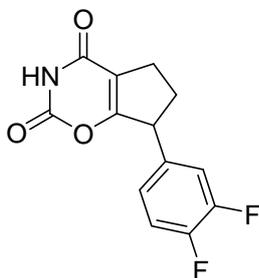
Se agitó a ta durante 30 min una solución de 2,4-dicloro-7-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (300 mg, 1,001 mmol), metanamina, sal HCl (135 mg, 2,003 mmol) y DIPEA (0,700 ml, 4,01 mmol) en MeOH (6 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-7-(4-clorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (101 mg, 0,343 mmol, 34,3 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 294,2.

Preparación Q

2,4-Dicloro-7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina



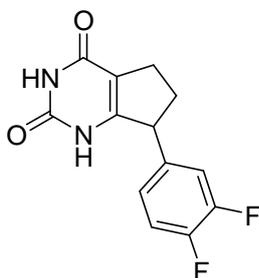
Intermedio Q(1)

7-(3,4-Difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

5

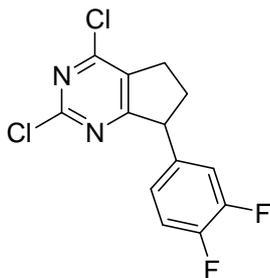
Se agitó a 58 °C una solución de 2-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona, (preparada de la forma en que el Intermedio P(1) y P(2)) (1,5 g, 7,65 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (1,129 g, 10,70 mmol) en un recipiente de alta presión durante 1 h. La temperatura se elevó hasta 130 °C y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción solidificó. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1,05 g, 3,96 mmol, 51,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,16 (1H, s ancho), 7,15 (1H, dt, *J*=10,0, 8,3 Hz), 6,97 - 7,05 (1H, m), 6,88 - 6,95 (1H, m), 2,80 - 2,90 (1H, m), 2,61 - 2,78 (2H, m), 0,78 - 0,86 (2H, m).

Intermedio Q(2)

20 7-(3,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

Una solución de 7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1,05 g, 3,96 mmol) en hidróxido amónico concentrado (0,154 ml, 3,96 mmol) se agitó a 100 °C en un recipiente de alta presión (75 ml) durante 6 h. Se observó formación de precipitado blanco durante el calentamiento. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1,046 g, 3,96 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 265,2.

30 Preparación Q

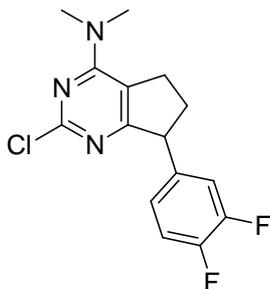
2,4-Dicloro-7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

35 Se calentó a 120 °C durante la noche una mezcla de 7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (500 mg, 1,892 mmol), POCl₃ (5644 μl, 60,6 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (1931 μl, 15,14 mmol). La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados con hielo. Las paredes internas del recipiente de reacción

se lavaron con DCM. Tan pronto como el hielo se fundió completamente, el contenido del vaso de precipitados se colocó en un embudo de separación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2,4-dicloro-7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (446 mg, 1,481 mmol, 78 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 301,1.

Preparación Qa

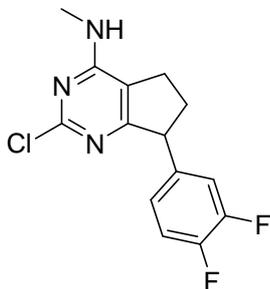
10 2-Cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina



15 Se agitó a ta durante 30 min una solución de 2,4-dicloro-7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (446 mg, 1,481 mmol) y dimetilamina en exceso (2,222 ml, 4,44 mmol) en MeOH (6 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (146 mg, 0,471 mmol, 31,8 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 310,2.

Preparación Qb

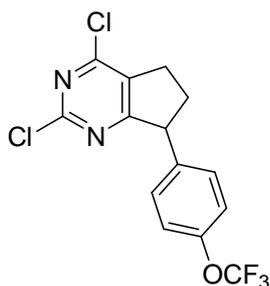
20 2-Cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina



25 Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (421 mg, 1,398 mmol), metanamina, HCl (283 mg, 4,19 mmol) y DIPEA (1,465 ml, 8,39 mmol) en metanol (10 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (154 mg, 0,521 mmol, 37,2 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 296,2.

30 *Preparación R*

2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina



35

Intermedio R(1)

1-ciclopentenil-4-(trifluorometoxi)benceno

5

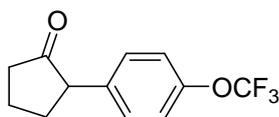


Se hizo reaccionar bromuro de (4-(trifluorometoxi)fenil)magnesio en la forma del Intermedio P(1) para dar 1-ciclopentenil-4-(trifluorometoxi)benceno.

10 Intermedio R(2)

2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanona

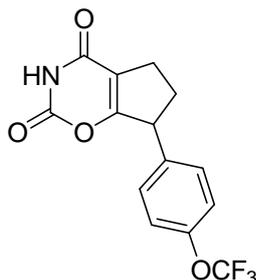
15



Se hizo reaccionar 1-ciclopentenil-4-(trifluorometoxi)benceno en la forma del Intermedio P(2) para dar 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanona.

20 Intermedio R(3)

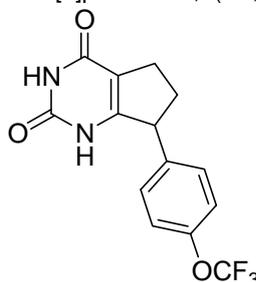
7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



25 Se hizo reaccionar 2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopentanona en la forma del Intermedio P(3) para proporcionar 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona.

Intermedio R(4)

30 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona

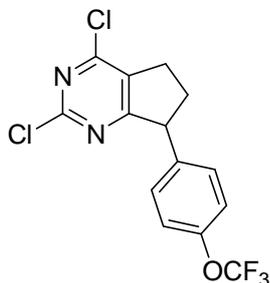


Se hizo reaccionar 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona en la forma del Intermedio P(4) para proporcionar 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona.

35

Preparación R

2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



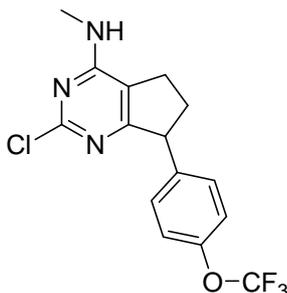
5

Se hizo reaccionar 7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona en la forma que la Preparación P para proporcionar 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina como un sólido rosa. CL-EM (M+H)⁺ = 349,2. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,31 (2H, dd, J = 2,0, 7,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,4 Hz), 4,56 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 3,8, 9,1, 16,9 Hz), 3,09-3,00 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,27-2,22 (1H, m).

10

Preparación Ra

15 2-Cloro-N-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



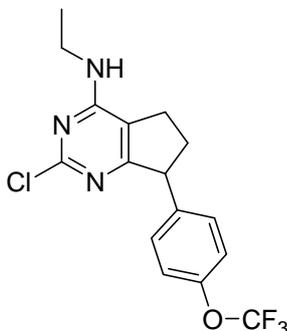
20

Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (200 mg, 0,573 mmol), y metanamina (0,286 ml, 0,573 mmol) en MeOH (5 ml). El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-N-metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina bruta (220 mg, 0,640 mmol, 112 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 343,9.

Preparación Rb

25

2-Cloro-N-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



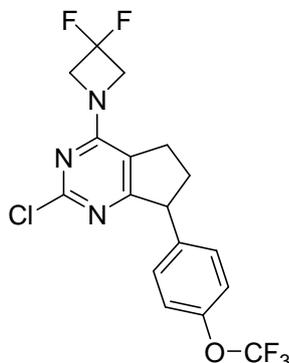
30

Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (200 mg, 0,573 mmol), y etanamina (0,286 ml, 0,573 mmol) en MeOH (2 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-N-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,531 mmol, 93 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 358,2.

35

Preparación Rc

2-Cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



5

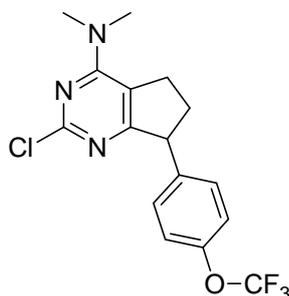
Se agitó a t_a durante 1,5 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (250 mg, 0,716 mmol), 3,3-difluoroazetidina, sal HCl (186 mg, 1,432 mmol) y DIPEA (0,500 ml, 2,86 mmol) en MeOH (3 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (244 mg, 0,601 mmol, 84 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 406,0.

10

Preparación Rd

15

2-Cloro-N,N-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



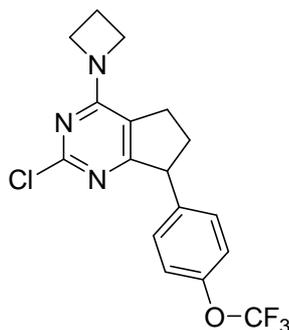
Se agitó a t_a durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (250 mg, 0,716 mmol) y dimetilamina (0,716 ml, 1,432 mmol) en MeOH (2 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-cloro-N,N-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (250 mg, 0,699 mmol, 98 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 358,0.

20

25

Preparación Re

4-(Azetidín-1-il)-2-cloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

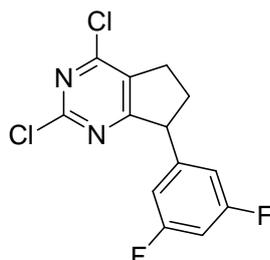


30

Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (250 mg, 0,716 mmol) y azetidina (82 mg, 1,432 mmol) en MeOH (3 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 4-(azetidin-1-il)-2-cloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (238 mg, 0,644 mmol, 90 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 371,2.

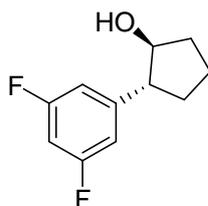
Preparación S

2,4-Dicloro-7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



Intermedio S(1)

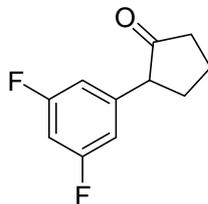
(1S,2R)-2-(3,5-Difluorofenil)ciclopentanol



Se cargó un matraz con bromuro de (3,5-difluorofenil)magnesio (149 ml, 149 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,901 g, 9,98 mmol). A esta mezcla de reacción, se añadió gota a gota 6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (12,53 g, 149 mmol) disuelto en THF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó tras la adición del epóxido. La reacción se agitó a ta durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de una solución de cloruro amónico. Se añadió éter y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar (1S,2R)-2-(3,5-difluorofenil)ciclopentanol (26,5 g, 134 mmol, 90 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,72 (2H, dd, J=8,7, 2,0 Hz), 6,50 - 6,63 (1H, m), 2,97 (1H, s ancho), 2,78 (1H, d, J=10,1 Hz), 1,96 - 2,15 (2H, m), 1,66 - 1,85 (2H, m), 1,53 - 1,65 (2H, m).

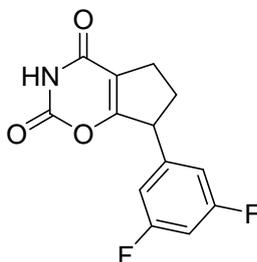
Intermedio S(2)

2-(3,5-Difluorofenil)ciclopentanona



A una solución de (1S,2R)-2-(3,5-difluorofenil)ciclopentanol (6 g, 30,3 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (15,41 g, 36,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se enfrió con la adición de NaOH 1 N. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3,5-difluorofenil)ciclopentanona (4,765 g, 24,29 mmol, 80 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 197,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,70 (2H, d, J=6,7 Hz), 6,52 - 6,67 (1H, m), 3,17 - 3,33 (1H, m), 2,33 - 2,56 (2H, m), 2,06 - 2,26 (2H, m), 2,01 (1H, dd, J=11,7, 6,3 Hz), 1,89 (1H, s ancho).

Intermedio S(3)

7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

5

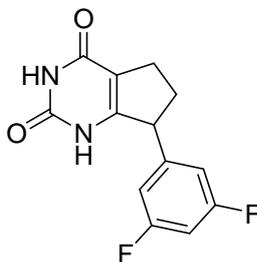
Se calentó a 58 °C durante 1 h y a 130 °C durante 2 h una mezcla de 2-(3,5-difluorofenil)ciclopentanona (4,765 g, 24,29 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (4,61 g, 43,7 mmol). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (700 mg, 2,64 mmol, 10,87 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 266,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (1H, s ancho), 6,68 - 6,86 (3H, m), 4,22 (1H, s ancho), 2,87 (1H, dt, *J*=7,0, 4,4 Hz), 2,63 - 2,82 (2H, m), 2,15 (1H, s ancho).

15

Intermedio S(4)

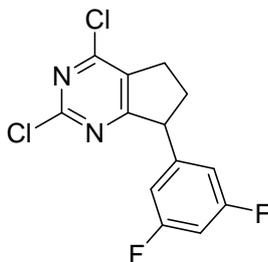
7-(3,5-Difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona

20



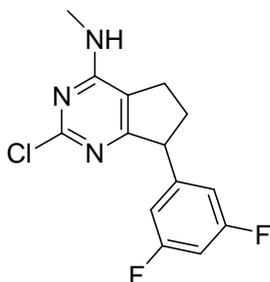
25

Se calentó a 100 °C en un recipiente de alta presión (350 ml) durante la noche una solución de 7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (700 mg, 2,64 mmol) en hidróxido amónico concentrado (50 ml, 1284 mmol). La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío para dar 7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona bruta (740 mg, 2,80 mmol, 106 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 265,0.

*Preparación S*30 2,4-Dicloro-7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

35

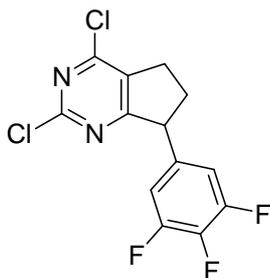
Se calentó en microondas a 110 °C durante 1 h una solución de 7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (740 mg, 2,80 mmol) en tricloruro de fosforilo (7,691 ml, 84 mmol). La mezcla de reacción se vertió en hielo. Una vez fundido el hielo, el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (200 mg, 0,664 mmol, 23,72 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 301,0.

*Preparación Sa*2-Cloro-7-(3,5-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

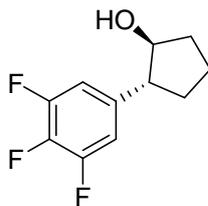
5

Se agitó a *ta* durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(3,5-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (200 mg, 0,664 mmol) y metanamina (0,664 ml, 1,328 mmol) en MeOH (3 ml). El disolvente se retiró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-7-(3,5-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,203 mmol, 30,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 296,1.

10

*Preparación T*15 2,4-Dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

20 Intermedio T(1)

(1*S*,2*R*)-2-(3,4,5-Trifluorofenil)ciclopentanol

25

30

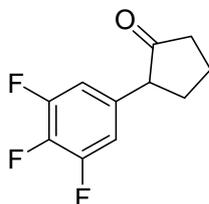
A una suspensión de magnesio (2,88 g, 118 mmol) en THF (110 ml) se añadió lentamente 5-bromo-1,2,3-trifluorobenceno (25 g, 118 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. A esta mezcla de reacción, se añadieron gota a gota yoduro de cobre (I) (1,506 g, 7,91 mmol) y 6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (9,93 g, 118 mmol) disuelto en THF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó tras la adición del epóxido. La reacción se agitó a *ta* durante 2 h a *ta*. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de una solución de cloruro de amonio. Se añadió éter y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (1*S*,2*R*)-2-(3,4,5-trifluorofenil)ciclopentanol (20,2 g, 93 mmol, 79 % de rendimiento).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,79 - 7,02 (2H, m), 4,10 - 4,21 (1H, m), 2,75 - 2,91 (1H, m), 2,08 - 2,24 (2H, m), 1,75 - 1,93 (2H, m), 1,50 - 1,75 (2H, m).

35

Intermedio T(2)

2-(3,4,5-Trifluorofenil)ciclopentanona



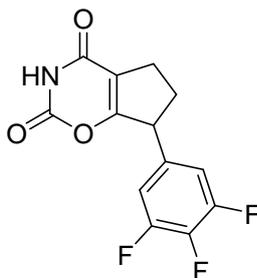
5

A una solución de (1S,2R)-2-(3,4,5-trifluorofenil)ciclopentanol (1 g, 4,63 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,354 g, 5,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con diclorometano y se enfrió con la adición de NaOH 1 N. La fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-(3,4,5-trifluorofenil)ciclopentanona (310 mg, 1,447 mmol, 31,3 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 215,1.

10

Intermedio T(3)

15 7-(3,4,5-Trifluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



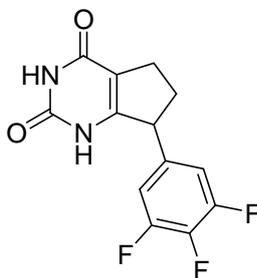
20

Se calentó a 58 °C durante 1 h y a 130 °C durante 2 h una mezcla de 2-(3,4,5-trifluorofenil)ciclopentanona (2 g, 9,34 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (1,773 g, 16,81 mmol). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (1,227 g, 4,33 mmol, 46,4 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 284,0.

25

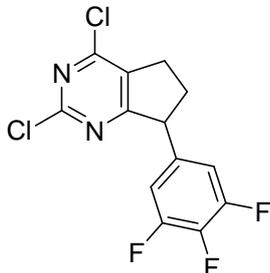
Intermedio T(4)

30 7-(3,4,5-Trifluorofenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



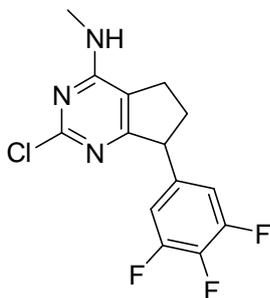
35

Una solución de 7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (1,23 g, 4,34 mmol) en hidróxido amónico concentrado (75 ml, 1926 mmol) se calentó a 100 °C en un recipiente de alta presión (350 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío para dar 7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona bruta (1,3 g, 4,61 mmol, 106 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 283,0.

*Preparación T*2,4-Dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

5

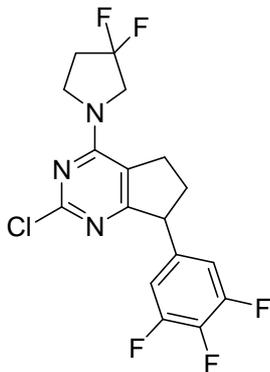
Una solución de 7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (1,3 g, 4,61 mmol) en tricloruro de fosforilo (5 ml, 54,6 mmol) se calentó en microondas a 110 °C durante 1 h. La reacción se repitió con otros 800 mg del material de partida. Las mezclas de reacción se vertieron en hielo y se combinaron. Una vez fundido el hielo, el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (498 mg, 1,561 mmol, 33,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 318,9.

15 *Preparación Ta*2-Cloro-*N*-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina

20

Se agitó a *ta* durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (498 mg, 1,561 mmol) y metanamina (1,561 ml, 3,12 mmol) en MeOH (10 ml). Se observó reacción incompleta. Se añadieron más porciones de metanamina (1,561 ml, 3,12 mmol) a la mezcla de reacción hasta que se completó la reacción. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-7-(3,5-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,203 mmol, 30,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 314,0.

25

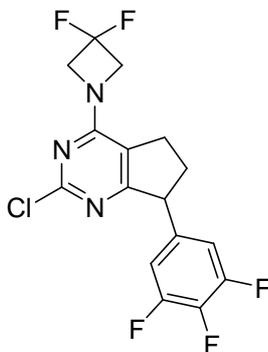
*Preparación Tb*30 2-Cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina

Se agitó a *ta* durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (100 mg, 0,313 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,376 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina, sal HCl (45,0 mg, 0,313 mmol). El

disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (105 mg, 0,269 mmol, 86 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 390,0.

5 Preparación Tc

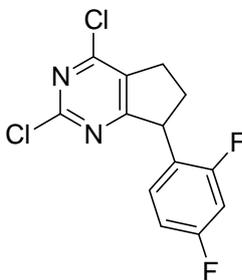
2-Cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



10 Se agitó a ta durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (100 mg, 0,313 mmol), DIPEA (0,109 ml, 0,627 mmol) y 3,3-difluoroazetidina, sal HCl (44,7 mg, 0,345 mmol). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (105 mg, 0,279 mmol, 89 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 376,0.

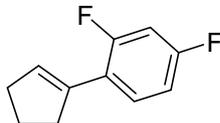
Preparación U

20 2,4-Dicloro-7-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina



Intermedio U(1)

25 1-Ciclopentenil-2,4-difluorobenceno



30 A una solución 0,497 M de bromuro de (2,4-difluorofenil)magnesio (32,4 g, 149 mmol) en THF a 0 °C se añadió cuidadosamente ciclopentanona (13,23 ml, 149 mmol). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se añadieron hielo (10 g) y ácido clorhídrico acuoso 6 N. La mezcla de reacción se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógeno sulfito sódico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-ciclopentenil-2,4-difluorobenceno (7,064 g, 39,2 mmol, 26,3 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 181,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,22 - 7,31 (1H, m), 6,75 - 6,85 (2H, m), 6,26 - 6,31 (1H, m), 2,68 - 2,74 (2H, m), 2,51 - 2,58 (2H, m), 1,93 - 2,02 (2H, m).

Intermedio U(2)

2-(2,4-Difluorofenil)ciclopentanona

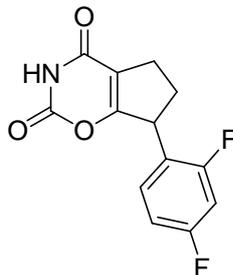


5

Se calentó a 40 °C durante 10 min una mezcla de ácido fórmico al 90 % (26,4 ml, 689 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (6,0 ml, 39,2 mmol). La solución resultante se añadió cuidadosamente a 1-ciclopentenil-2,4-difluorobenceno (7,064 g, 39,2 mmol) en agitación. El sistema bifásico se agitó inicialmente a temperatura ambiente. Después de un determinado período de tiempo, tuvo lugar una reacción exotérmica espontánea, y la temperatura ascendió hasta aproximadamente 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se añadió éter y el contenido del embudo de separación se removió vigorosamente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(2,4-difluorofenil)ciclopentanona (3,503 g, 17,85 mmol, 45,5 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 195,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,08 (1H, td, J=8,4, 6,4 Hz), 6,76 - 6,86 (2H, m), 3,42 (1H, dd, J=12,2, 8,9 Hz), 2,42 - 2,53 (2H, m), 2,28 - 2,39 (1H, m), 2,13 - 2,23 (1H, m), 1,86 - 2,10 (2H, m).

20 Intermedio U(3)

7-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona

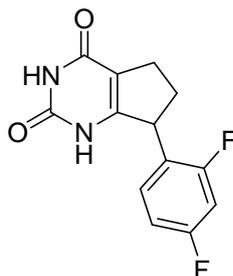


Se calentó a 58 °C durante 1 h y a 120 °C durante 3 h una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)ciclopentanona (1,014 g, 5,17 mmol) y solución al 50 % en peso de cloruro carbonisocianatídico en tolueno (1,963 g, 9,30 mmol). La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (499,3 mg, 1,883 mmol, 36,4 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 266,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 - 8,64 (1H, m), 7,10 (1H, td, J=8,5, 6,3 Hz), 6,78 - 6,92 (2H, m), 4,36 - 4,49 (1H, m), 2,79 - 2,92 (1H, m), 2,59 - 2,78 (2H, m), 2,08 (1H, ddd, J=9,3, 6,9, 6,7 Hz).

35

Intermedio U(4)

7-(2,4-Difluorofenil)-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona

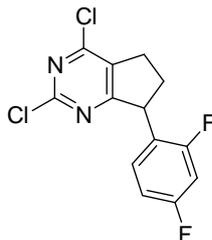


40

Se calentó a 58 °C durante 1 h y a 120 °C durante 3 h una mezcla de 2-(2,4-difluorofenil)ciclopentanona (1,014 g, 5,17 mmol) y solución al 50 % en peso de cloruro carbonisocianatídico en tolueno (1,963 g, 9,30 mmol). La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 7-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidrociclopenta[*e*][1,3]oxazin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (499,3 mg, 1,883 mmol, 36,4 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 265,1.

Preparación U

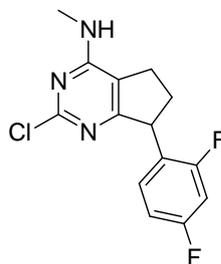
2,4-Dicloro-7-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina



Una solución de 7-fenil-6,7-dihidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (248,5 mg, 0,940 mmol) en tricloruro de fosforilo (10 ml) se calentó en microondas a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados con hielo. Una vez fundido el hielo, el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (267,9 mg, 95 %) como sólido marrón claro. CL-EM (M+H)⁺ = 301,1.

Preparación Ua

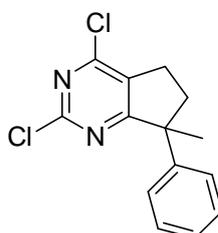
2-Cloro-7-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina



A una solución de 2,4-dicloro-7-(2,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (267,9 mg, 0,890 mmol) en metanol (5 ml) se añadió una solución 2 M de metilamina en metanol (0,890 ml, 1,779 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (184,6 mg, 0,624 mmol, 70,2 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 296,1.

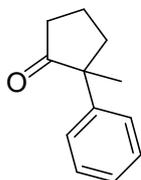
Preparación V

2,4-dicloro-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina



Intermedio V(1)

2-metil-2-fenilciclopentanona

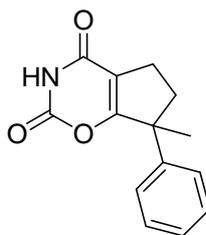


5

A una suspensión de NaH al 60 % (125 mg, 3,12 mmol) en DME (3571 μ l) a 0 $^{\circ}$ C se añadió 2-fenilciclopentanona (500 mg, 3,12 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió MeI (898 μ l, 14,36 mmol), y la solución se calentó hasta reflujo durante 2 h. La reacción se vertió en hielo y se extrajo 3 veces en Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se aplicó sobre gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar 2-metil-2-fenilciclopentanona (401,7 mg, 2,305 mmol, 73,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 175,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 - 7,37 (4 H, m), 7,20 - 7,24 (1 H, m), 2,54 (1 H, dt, J=12,51, 6,26 Hz), 2,34 (2 H, t, J=7,63 Hz), 1,82 - 2,05 (3 H, m), 1,38 (3 H, s).

15 Intermedio V(2)

7-metil-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



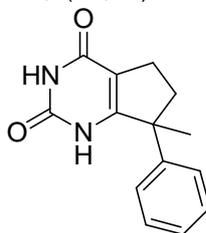
20

Se combinaron 2-metil-2-fenilciclopentanona (Intermedio V(1)) (705,5 mg, 4,05 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (1700 mg, 8,06 mmol), se llenó con N₂ y se selló en un tubo herméticamente cerrado. Se calentó a 58 $^{\circ}$ C durante 1 h, luego a 130 $^{\circ}$ C durante 1,75 h. Se dejó enfriar hasta ta. Se abrió cuidadosamente el tubo (HCl) y se disolvió el residuo en EtOAc. Se repartió con NaHCO₃ (ac) y se extrajo 3 veces en EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se cargó el residuo sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano para proporcionar 7-metil-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (43 % de rendimiento) CL-EM (M+H)⁺ = 244,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (1 H, s ancho), 7,32 - 7,38 (2 H, m), 7,26 - 7,30 (3 H, m), 2,69 - 2,75 (2 H, m), 2,43 - 2,52 (1 H, m), 2,21 - 2,29 (1 H, m), 1,68 (3 H, s).

25

30 Intermedio V(3)

7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



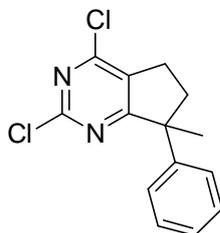
35

A 7-metil-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona sólida (420 mg, 1,727 mmol) se añadió hidróxido amónico concentrado (4706 μ l, 121 mmol) en un tubo herméticamente cerrado. El tubo se calentó durante 4 h a 80 $^{\circ}$ C. Se enfrió hasta ta. Se retiró el disolvente bajo una corriente de N₂. Se cargó el residuo sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente de EtOAc/Hexano para proporcionar 7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (293 mg, 1,209 mmol, 70,0 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 243,1.

40

Preparación V

2,4-dicloro-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidina



5

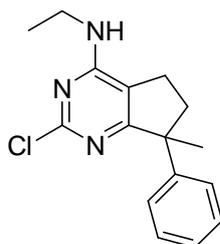
Se disolvió 7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (48,2 mg, 0,199 mmol) en POCl₃ (742 µl, 7,96 mmol) y se colocó en un vial de microondas. Se calentó la reacción durante 1 h a 120 °C en el microondas. Se enfrió hasta ta y se vertió en hielo. Tan pronto como se fundió el hielo, se extrajo 3 veces en EtOAc. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Una columna SG rápida de EtOAc/Hex proporcionó 2,4-dicloro-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (43,1 mg, 0,154 mmol, 78 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 279,1.

10

Preparación Va

15

2-cloro-N-etil-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

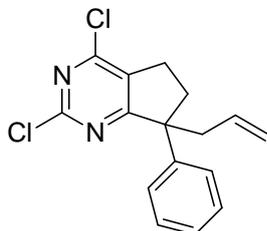


A una solución de 2,4-dicloro-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación V) (43,1 mg, 0,154 mmol) en THF (772 µl) a ta se añadió una solución de etilamina 2 M (386 µl, 0,772 mmol) diluida con 390 ul de MeOH (la reacción global es,1 M en 1:1 THF/MeOH). Se deja agitar a ta. Se elimina el disolvente y se somete el residuo a una columna de gel de sílice con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar 2-cloro-N-etil-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (38,0 mg, 0,132 mmol, 86 % de rendimiento).

25

Preparación W

2,4-dicloro-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidina

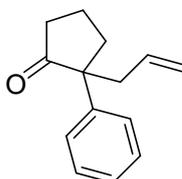


30

Intermedio W(1)

2-alil-2-fenilciclopentanona

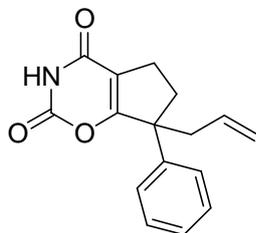
35



Se utilizó el procedimiento del Intermedio V(1) con bromuro de alilo obteniendo 2-alil-2-fenilciclopentanona.

Intermedio W(2)

5 7-alil-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona

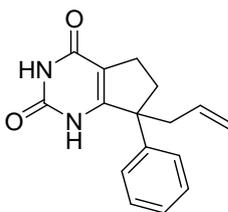


10 Se utilizó el procedimiento del Intermedio V(2) obteniendo 7-alil-7-fenil-6,7-dihidrociclopenta[e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,06 (1 H, s ancho), 7,23 - 7,43 (5 H, m), 5,59 - 5,72 (1 H, m, $J=17,09, 9,99, 7,21, 7,21$ Hz), 5,08 - 5,23 (2 H, m), 2,73 - 2,87 (2 H, m), 2,63 - 2,71 (2 H, m), 2,38 - 2,49 (2 H, m)

Intermedio W(3)

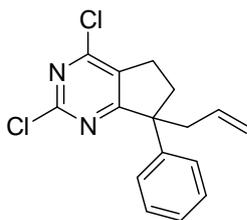
15 7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



20 Se utilizó el procedimiento del Intermedio V(3) obteniendo 7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona. CL-EM (M+H) $^+$ = 269,1.

Preparación W

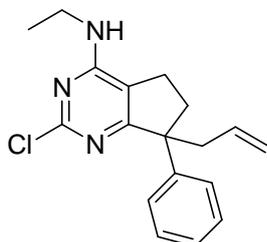
25 2,4-dicloro-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidina



30 Se utilizó el procedimiento del Intermedio V obteniendo 2,4-dicloro-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina. CL-EM (M+H) $^+$ = 305,0.

Preparación Wa

35 2-cloro-N-etil-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina

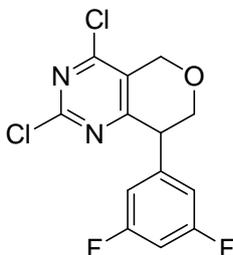


Utilizando el procedimiento para la Preparación Va, se obtuvo 2-cloro-N-etil-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 314,1.

Preparación X

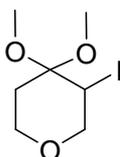
5

2,4-dicloro-8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



10 Intermedio X(1)

3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano



15

La mezcla de trimetoximetano (82 ml, 745 mmol) y dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (14,92 g, 149 mmol) se enfrió hasta 4 °C. Se añadió yodo (37,8 g, 149 mmol) en lotes y se mantuvo la temperatura de 4 °C a 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 10 min. Se retiró el baño de enfriamiento, se agitó a 28 °C durante 10 min. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 10 min, y luego se agitó a ta durante 1 h.

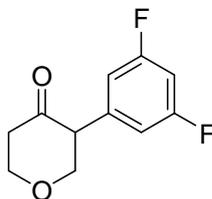
20

La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se enfrió en agua helada. Se enfrió lentamente con solución saturada de Na₂S₂O₃. Las fases mezcladas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica reunida se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano (33,05 g, 121 mmol, 82 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,24 (1 H, t, J=2,29 Hz), 3,93 - 4,02 (1 H, m), 3,83 - 3,92 (2 H, m), 3,55 (1 H, d, J=2,44 Hz), 3,24 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 2,33 (1 H, dd, J=4,88, 2,14 Hz), 1,79 (1 H, dd, J=14,34, 2,44 Hz)

25

Intermedio X(2)

30 3-(3,5-difluorofenil)dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona



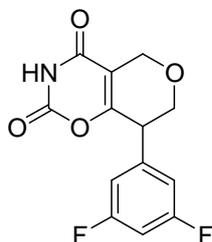
35

A una mezcla de (1R,2R)-2-aminociclohexanol clorhidrato de (0,418 g, 2,76 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidratado (0,328 g, 1,378 mmol) y ácido 3,5-difluorofenilborónico (6,53 g, 41,3 mmol) se añadió NaHMDS en THF (55,1 ml, 55,1 mmol) a 10 °C gota a gota en N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 min. Se añadió 2-propanol (113 ml) (previamente infundido con N₂) a 0 °C y luego se agitó la mezcla a ta durante 10 min. Se añadió gota a gota 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano (Preparación X1) (7,5 g, 27,6 mmol) en THF y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se añadió HCl 1,0 hasta acidez y se agitó durante 10 min. Se concentró a vacío. Se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(3,5-difluorofenil)dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (1,6 g, 7,54 mmol, 27,4 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,78 (dd, J=8,24, 2,14 Hz, 2 H) 6,62 - 6,75 (m, 1 H) 4,21 (dd, J=11,44, 5,65 Hz, 2 H) 3,85 - 4,01 (m, 2 H) 3,76 (dd, J=8,55, 6,10 Hz, 1 H) 2,60 - 2,75 (m, 1 H) 2,48 - 2,60 (m, 1 H)

45

Intermedio X(3)

8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



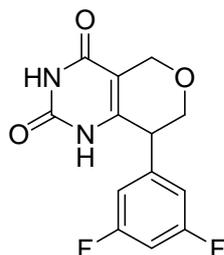
5

La mezcla de 3-(3,5-difluorofenil) dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Preparación X2) (800 mg, 3,77 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (557 mg, 5,28 mmol) se calentó en un frasco herméticamente cerrado a 55 °C durante 1 h y luego a 130 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta ta. Se repartió entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo con EtOAc (x 3 veces). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (230 mg, 0,818 mmol, 21,69 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 282,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,94 (s ancho, 1 H) 6,85 - 7,01 (m, 2 H) 6,81 (tt, J=8,81, 2,17 Hz, 1 H) 4,70 (d, J=15,56 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=15,56, 2,14 Hz, 1 H) 4,03 - 4,12 (m, 2 H) 3,68 (s ancho, 1 H).

15

Intermedio X(4)

8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



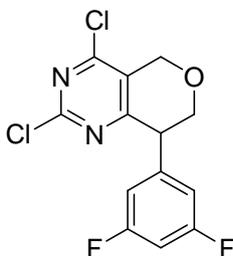
20

La mezcla de 8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Preparación X3) (230 mg, 0,818 mmol) y hidróxido amónico (2229 µl, 57,3 mmol) en un frasco herméticamente cerrado se calentó a 80 °C durante 4 h. Se insufló N₂ durante la noche obteniendo 8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (191 mg, 0,682 mmol, 83 % de rendimiento) que se usó como tal. CL-EM (M+H)⁺ = 281,1.

25

Preparación X

2,4-dicloro-8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



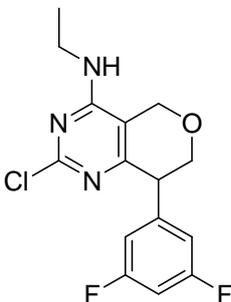
30

La mezcla de 8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio X(4)) (191 mg, 0,682 mmol) y POCl₃ (1906 µl, 20,45 mmol) se calentó en un vial de microondas por microondas a 100 °C durante 2,5 h. La mezcla se vertió en hielo, cuando el hielo se fundió se extrajo con EtOAc (x 3 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,4-dicloro-8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (117 mg, 0,369 mmol, 54,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 317,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,66 - 6,91 (m, 3 H) 4,87 - 5,01 (m, 1 H) 4,70 - 4,83 (m, 1 H) 4,13 - 4,27 (m, 2 H) 4,10 (t, J=4,03 Hz, 1 H).

40

Preparación Xa

2-cloro-8-(3,5-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



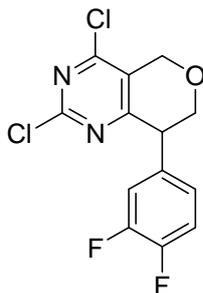
5

La mezcla de etanamina (406 μ l, 0,812 mmol), 2,4-dicloro-8-(3,5-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación X)(117 mg, 0,369 mmol) y DIEA (161 μ l, 0,922 mmol) en THF (1845 μ l) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-8-(3, 5-difluorofenil)-N-etil-7, 8-dihidro-5H-pirano [4, 3-d] pirimidin-4-amina (104 mg, 0,319 mmol, 87 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 326,1.

10

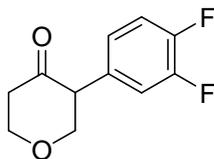
Preparación Y

15 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



Intermedio Y(2)

20 3-(3,4-difluorofenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

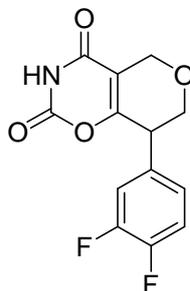


Se hizo reaccionar ácido 3,4-difluorofenilborónico como se describe en el Intermedio X(2) con 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano (Intermedio X(1)) para dar 3-(3,4-difluorofenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Intermedio Y(2)). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,03 - 7,22 (m, 2 H) 6,95 (ddd, J=6,33, 4,20, 1,98 Hz, 1 H) 4,17 - 4,32 (m, 2 H) 3,96 (ddd, J=11,52, 9,84, 3,97 Hz, 1 H) 3,91 (dd, J=11,44, 9,00 Hz, 1 H) 3,77 (dd, J=8,85, 5,80 Hz, 1 H) 2,63 - 2,76 (m, 1 H) 2,49 - 2,62 (m, 1 H).

30

Intermedio Y(3)

8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



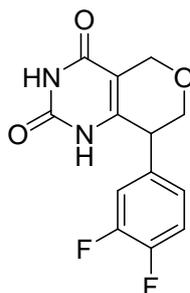
5

Se hizo reaccionar 3-(3,4-difluorofenil)dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (Intermedio Y(2)) como se describe en el Intermedio X(3) con cloruro carbonisocianatídico para dar 8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Y(3)). CL-EM (M+H)⁺ = 282,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,08 - 7,20 (m, 3 H) 4,67 (d, J=15,26 Hz, 1 H) 4,46 (dd, J=15,56, 2,14 Hz, 1 H) 3,98 - 4,10 (m, 2 H) 3,67 (s ancho, 1H).

10

Intermedio Y(4)

8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



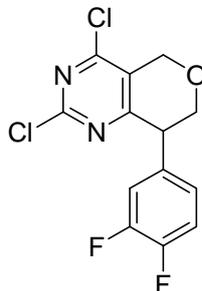
15

Se hizo reaccionar 8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Y(3)) como se describe en el Intermedio X(4) con hidróxido amónico para dar 8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Y(4)). CL-EM (M-H)⁺ = 279,1.

20

Preparación Y

2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



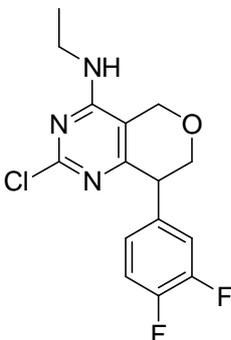
25

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Intermedio Y(4)) como se describe en la Preparación X con POCl₃ para dar 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Y). CL-EM (M+H)⁺ = 317,1.

30

Preparación Ya

2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



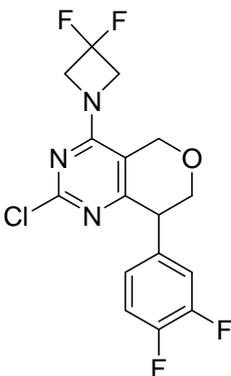
5

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Y) como se describe en la Preparación Xa con etanamina para dar 2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Ya). CL-EM (M+H)⁺ = 326,1.

10

Preparación Yb

2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



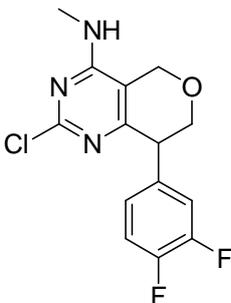
15

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Y) como se describe en la Preparación Xa con 3,3-difluoroazetidina, HCl para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Yb). CL-EM (M+H)⁺ = 374,1.

20

Preparación Yc

2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



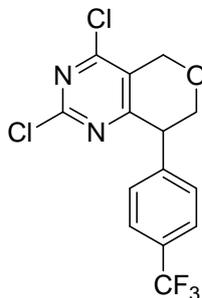
25

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Y) como se describe en la Preparación Xa con metanamina para dar 2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Yc). CL-EM (M+H)⁺ = 312,3.

30

Preparación Z

2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina

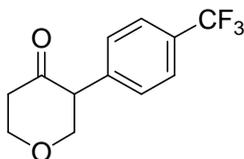


5

Intermedio Z(2)

3-(4-(trifluorometil)fenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona

10



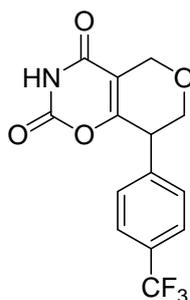
Se hizo reaccionar ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico como se describe en el Intermedio X(2) con 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano (Intermedio X(1)) para dar 3-(4-(trifluorometil)fenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Intermedio Z(2)). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,61 (m, $J=8,24$ Hz, 2 H) 7,37 (m, $J=7,93$ Hz, 2 H) 4,26 (dd, $J=11,44, 5,95$ Hz, 2 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 1 H) 2,64 - 2,81 (m, 1 H) 2,49 - 2,64 (m, 1 H)

15

Intermedio Z(3)

8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona

20



Se hizo reaccionar como 3-(4-(trifluorometil)fenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (Intermedio Z(2)) se describe en el Intermedio X(3) con cloruro carbonisocianatídico para dar 8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Z(3)).

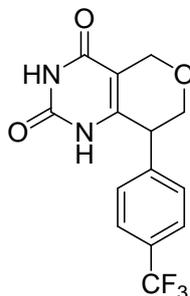
25

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,47 (s ancho, 1 H) 7,58 - 7,75 (m, 2 H) 7,42 - 7,55 (m, 2 H) 4,68 (d, $J=15,56$ Hz, 1 H) 4,42 - 4,57 (m, 1 H) 4,03 - 4,22 (m, 2 H) 3,79 (s ancho, 1 H)

30

Intermedio Z(4)

8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



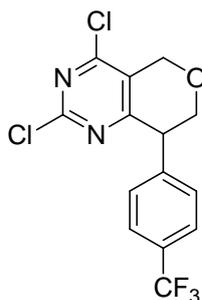
5

Se hizo reaccionar 8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Z(3)) como se describe en el Intermedio X(4) con hidróxido amónico para dar 8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Z(4)). CL-EM (M-H)⁺ = 313,1.

10

Preparación Z

2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



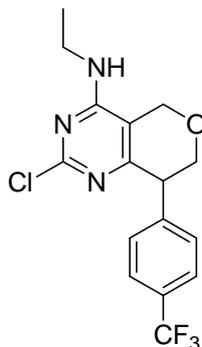
15

Se hizo reaccionar 8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona (Intermedio Z(4)) como se describe en la Preparación X con POCl₃ para dar 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Z). CL-EM (M+H)⁺ = 349,1.

20

Preparación Za

2-cloro-N-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



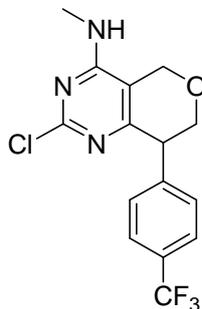
25

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Z) como se describe en la Preparación Xa con etanamina para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Za). CL-EM (M+H)⁺ = 358,1.

30

Preparación Zb

2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



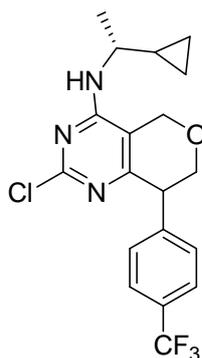
5

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Z) como se describe en la Preparación Xa con metanamina para dar 2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Zb). CL-EM (M+H)⁺ = 344,1.

10

Preparación Zc

2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



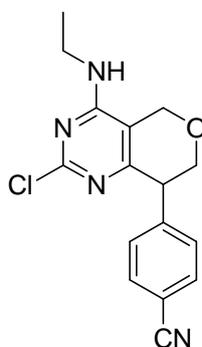
15

Se hizo reaccionar 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Z) como se describe en la Preparación Xa con (R)-1-ciclopropiletanamina, HCl para dar 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Zc). CL-EM (M+H)⁺ = 398,2.

20

Preparación AAa

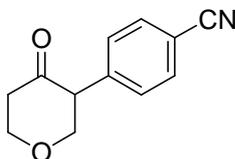
4-(2-cloro-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo



25

Intermedio AA(2)

4-(4-oxotetrahydro-2H-piran-3-il)benzonitrilo



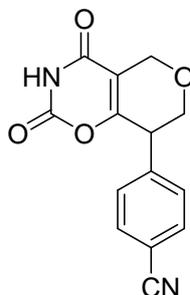
5

Se hizo reaccionar ácido 4-cianofenilborónico como se describe en el Intermedio X(2) con 3-yodo-4,4-dimetoxitetrahydro-2H-pirano (Intermedio X(1)) para dar 4-(4-oxotetrahydro-2H-piran-3-il)benzonitrilo (Intermedio AA(2)). CL-EM (M+H)⁺ = 202,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,66 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,55 Hz, 2 H) 4,23 - 4,31 (m, 2 H) 3,94 - 4,02 (m, 2 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 2,55 - 2,65 (m, 1 H) 2,52 (t, J=5,80 Hz, 1 H).

10

Intermedio AA(3)

4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-8-il)benzonitrilo



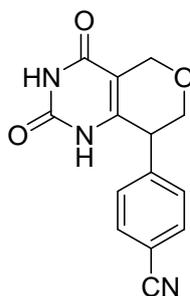
15

Se hizo reaccionar 4-(4-oxotetrahydro-2H-piran-3-il)benzonitrilo (Intermedio AA(2)) como se describe en el Intermedio X(3) con cloruro carbonisocianatídico para dar 4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-8-il)benzonitrilo (Intermedio AA(3)). CL-EM (M+H)⁺ = 271,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 - 7,78 (m, 2 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 1 H) 4,50 (dd, J=15,49, 2,14 Hz, 1 H) 4,04 - 4,20 (m, 2 H) 3,78 (s ancho, 1 H).

20

Intermedio AA(4)

4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo



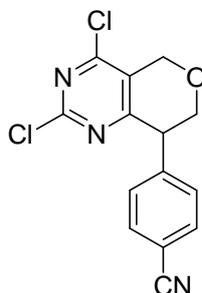
25

Se hizo reaccionar 4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-8-il)benzonitrilo (Intermedio AA(3)) como se describe en el Intermedio X(4) con hidróxido amónico para dar 4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo (Intermedio AA(4)). CL-EM (M-H)⁺ = 270,2.

30

Preparación AA

4-(2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo



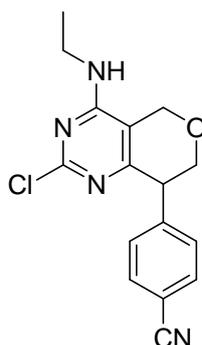
5

Se hizo reaccionar 4-(2,4-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo (Intermedio AA(4)) como se describe en la Preparación X con POCl_3 para dar 4-(2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo (Preparación AA). CL-EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 306,1$.

10

Preparación AAa

4-(2-cloro-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo



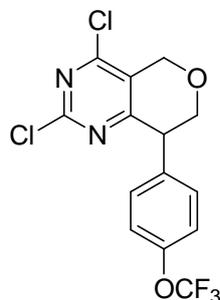
15

Se hizo reaccionar 4-(2,4-dicloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo (Preparación AA) como se describe en la Preparación Xa con etanamina para dar 4-(2-cloro-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzocitrilo (Preparación AAa). CL-EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 315,1$.

20

Preparación AB

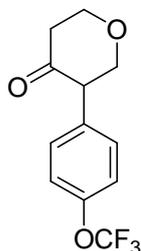
2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina



25

Intermedio AB(2)

3-(4-(trifluorometoxi)fenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona



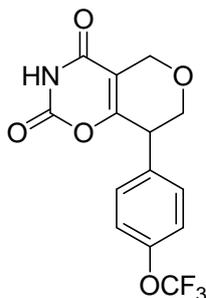
5

Se utilizó el procedimiento Intermedio X(2) con ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico obteniendo 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,29 (2 H, d, $J=7,05$ Hz), 7,19 - 7,25 (2 H, m), 4,23 - 4,32 (2 H, m), 3,91 - 4,04 (2 H, m), 3,84 (1 H, dd, $J=8,81, 6,30$ Hz), 2,66 - 2,77 (1 H, m), 2,56 - 2,63 (1 H, m)

10

Intermedio AB(3)

8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona



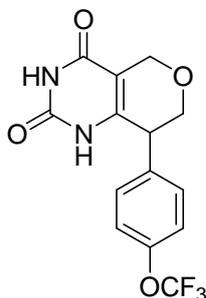
15

Se utilizó el procedimiento del Intermedio X(3) obteniendo 8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidropirano[3,4-e][1,3]oxazin-2,4(3H,5H)-diona. RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,98 (1 H, s), 7,52 (2 H, d, $J=8,55$ Hz), 7,37 (2 H, d, $J=7,93$ Hz), 4,45 - 4,51 (1 H, m), 4,36 (1 H, dd, $J=14,95, 2,14$ Hz), 4,00 - 4,08 (2 H, m), 3,82 (1 H, dd, $J=10,68, 3,36$ Hz).

20

Intermedio AB(4)

8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona



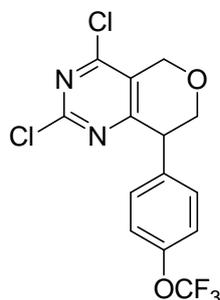
25

Se utilizó el procedimiento del Intermedio X(4) obteniendo 8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-1H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4(3H,5H)-diona. CL-EM (M+H) $^+$ = 329,0.

30

Preparación AB

2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina

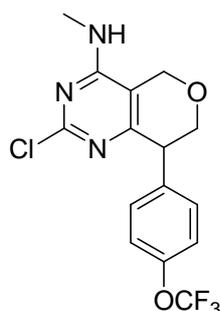


5

Se utilizó el procedimiento de la Preparación X obteniendo 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina. CL-EM (M+H)⁺ = 365,0.

10 *Preparación ABa*

2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina



15

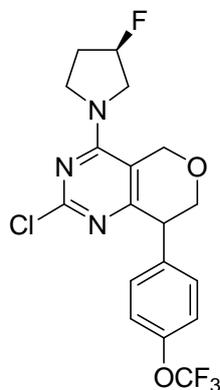
A una solución de 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación AB) (80,7 mg, 0,221 mmol) en MeOH (2210 μ l) se añadió metilamina (1000 μ l, 2,0 mmol) (2 M en THF). Se dejó agitar la reacción durante la noche. Se retiró el disolvente y se aplicó a gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc/Hex para proporcionar 2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (69,8 mg, 0,194 mmol, 88 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 360,0.

20

Preparación ABb

2-cloro-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina

25



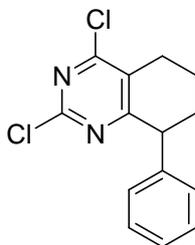
A una solución de 2,4-dicloro-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación AB) (56,4 mg, 0,154 mmol) en MeOH (1545 μ l) se añadió DIPEA (67,4 μ l, 0,386 mmol), luego (R)-3-fluoropirrolidina sólida, HCl (21,34 mg, 0,170 mmol). Se dejó agitar la reacción a ta. Se retiró el disolvente y se aplicó a gel de sílice. Se eluyó con un gradiente de EtOAc/hex para proporcionar la mezcla diastereomérica 2-cloro-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (57,6 mg, 0,138 mmol, 89 % de

30

rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 418,1.

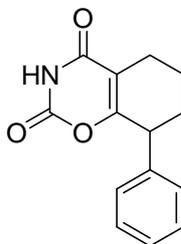
Preparación AC

5 2,4-Dicloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



10 Intermedio AC(1)

8-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona



15 Una solución de 2-fenilciclohexanona (1,500 g, 8,61 mmol) y cloruro carbonisocianatídico (0,966 ml, 12 mmol) se agitó a 58 °C en un recipiente de alta presión (75 ml) durante 1 h. La temperatura se elevó hasta 130 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción solidificó. El residuo sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo oleoso se purificó por

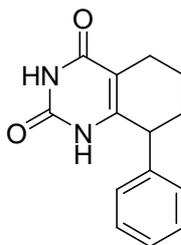
20 cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (415,0 mg, 1,689 mmol, 19,62 % de rendimiento) como sólido blanco y 4a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (746,4 mg, 3,04 mmol, 35,3 % de rendimiento) como sólido blanco.

25 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona. CL-EM (M+H)⁺ = 244,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 (1H, s ancho), 7,22 - 7,38 (3H, m), 7,09 - 7,19 (2H, m), 3,81 (1H, t, J=4,9 Hz), 2,39 - 2,63 (2H, m), 2,15 (1H, dddd, J=13,2, 9,8, 6,3, 3,1 Hz), 1,84 - 1,96 (1H, m), 1,52 - 1,84 (2H, m).

30 4a-fenil-4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona. CL-EM (M+H)⁺ = 244,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,66 (1H, s ancho), 7,40 - 7,46 (2H, m), 7,29 - 7,39 (3H, m), 5,99 - 6,06 (1H, m), 2,37 (1H, ddd, J=14,0, 3,4, 3,1 Hz), 2,10 - 2,29 (3H, m), 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,21 - 1,36 (1H, m).

Intermedio AC(2)

8-Fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona



35 Una solución de 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (415,0 mg, 1,706 mmol) en hidróxido amónico concentrado (35 ml, 899 mmol) se agitó a 100 °C en un recipiente de alta presión (75 ml) durante 6 h. Se observó la formación de precipitado blanco durante el calentamiento. El análisis CL/EM del filtrado mostró la presencia del producto con la masa deseada (M+H) = 243,20. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (435 mg, 1,706 mmol, 100 % de rendimiento) como sólido

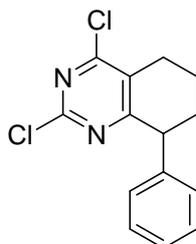
40

blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 243,2. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 10,2 (2H, s ancho), 7,34 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,26 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,14 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,80 (1H, s ancho), 2,32 - 2,43 (1H, m), 2,15 (1H, ddd, J=16,9, 10,5, 6,1 Hz), 1,93 - 2,04 (1H, m), 1,67 - 1,75 (1H, m), 1,56 (1H, ddd, J=7,8, 5,2, 2,6 Hz), 1,36 (1H, dt, J=13,1, 2,7 Hz).

5

Preparación AC

2,4-Dicloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



10

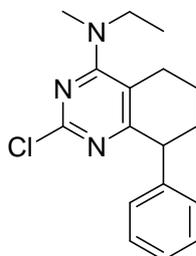
Una mezcla de 8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (233,1 mg, 0,962 mmol), oxiclورو de fósforo (2798 μl, 30,0 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (933 μl, 7,36 mmol) se calentó a 110 °C en un vial tapado durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en un vaso de precipitados con hielo y el interior del recipiente de reacción se lavó con diclorometano. Tan pronto como el hielo se fundió completamente, el contenido del vaso de precipitados se colocó en un embudo de separación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2,4-dicloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (320,3 mg, 83 %) como aceite amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 279,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,19 - 7,24 (1H, m), 6,95 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,23 (1H, t, J=5,6 Hz), 2,82 - 2,92 (1H, m), 2,72 - 2,82 (1H, m), 2,10 - 2,22 (1H, m), 1,97 - 2,06 (1H, m), 1,76 - 1,93 (2H, m).

15

20

Preparación ACa

25 2-Cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina



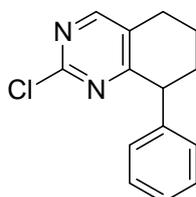
30

A una solución de 2,4-dicloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (53,9 mg, 0,193 mmol) en metanol (1 ml) se añadió *N*-metiletanamina (0,033 ml, 0,386 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (42,9 mg, 0,141 mmol, 72,9 % de rendimiento) como aceite incoloro. CL-EM (M+H)⁺ = 302,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,13 - 7,20 (1H, m), 7,01 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,06 - 4,14 (1H, m), 3,42 - 3,53 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,56 - 2,74 (2H, m), 2,17 - 2,27 (1H, m), 1,76 - 1,89 (2H, m), 1,52 - 1,64 (1H, m), 1,24 (3H, t, J=7,2 Hz).

35

Preparación ACb

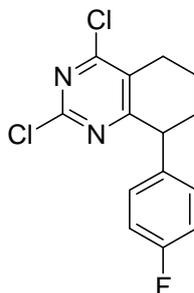
40 2-Cloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



Una mezcla de 2,4-dicloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (51,9 mg, 0,186 mmol), cloruro amónico (13,0 mg, 0,243 mmol) y cinc (130 mg, 1,988 mmol) en acetona (0,75 ml) y agua (0,75 ml) se calentó a 90 °C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas (Celite®). El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (24,1 mg, 0,097 mmol, 52,4 % de rendimiento) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 245,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,39 (1H, s), 7,27 (2H, t, J=7,6 Hz), 7,16 - 7,23 (1H, m), 6,95 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,21 (1H, t, J=6,0 Hz), 2,72 - 2,91 (2H, m), 2,14 - 2,26 (1H, m), 1,95 - 2,06 (1H, m), 1,81 - 1,93 (1H, m), 1,71 - 1,81 (1H, m).

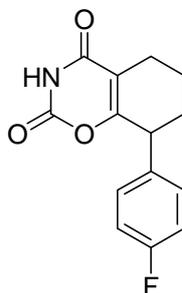
Preparación AD

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



Intermedio AD(1)

8-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona

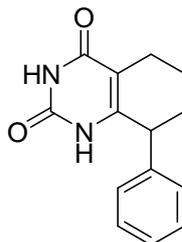


Se hizo reaccionar 2-(4-fluorofenil)ciclohexanona y cloruro carbonisocianatídico (0,966 ml, 12 mmol) como en el Intermedio AC(1) para proporcionar 8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (415,0 mg, 1,689 mmol, 19,62 % de rendimiento) como sólido blanco y 4a-(4-fluorofenil)-4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona (746,4 mg, 3,04 mmol, 35,3 % de rendimiento) como sólido blanco.

8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3H)-diona. CL-EM (M+H)⁺ = 262,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,61 (1H, s ancho), 7,10 (2H, dd, J = 5,0,8,5 Hz), 6,98 (2H, t aparente, J = 8,5 Hz), 3,77 (1H, t, J = 4,9 Hz), 2,38 - 2,53 (2H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,87 - 1,62 (3H, m).

Intermedio AD(2)

8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona

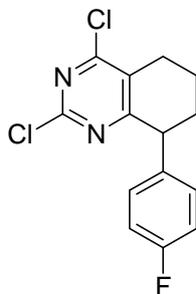


Se hizo reaccionar una solución de 8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-benzo[e][1,3]oxazin-2,4(3*H*)-diona en la forma del Intermedio AC(2) para proporcionar 8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona. CL-EM (M+H)⁺ = 261,2.

Preparación AD

5

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina

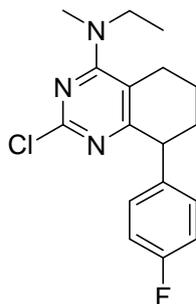


10 Se hizo reaccionar una mezcla de 8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona en la forma de la Preparación AC para proporcionar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina, que no se caracterizó en esta etapa.

Preparación ADa

15

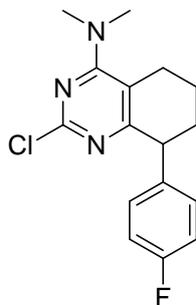
2-Cloro-*N*-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina



20 Una solución de 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (115 mg, 0,387 mmol) y *N*-metiletanamina en exceso (0,332 ml, 3,87 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-*N*-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (124 mg, 0,388 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 320,2.

25 *Preparación ADb*

2-Cloro-8-(4-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina



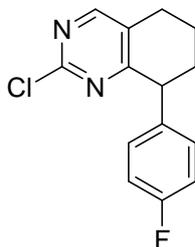
30

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (115 mg, 0,387 mmol) y dimetilamina en exceso (1,935 ml, 3,87 mmol) en MeOH (1 ml). El disolvente se retiró a vacío para proporcionar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (118 mg, 0,386 mmol, 100 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 306,2.

35

Preparación ADc

2-Cloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina



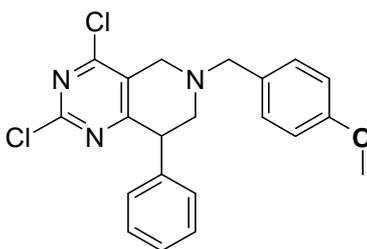
5

Una mezcla de 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (115 mg, 0,387 mmol), cloruro amónico (26,9 mg, 0,503 mmol) y cinc (266 mg, 4,06 mmol) en acetona (1 ml) y agua (1,000 ml) se calentó a 90 °C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El disolvente se retiró a vacío, y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (20 mg, 0,076 mmol, 19,67 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 263,2.

15

Preparación AE

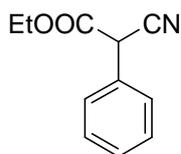
2,4-dicloro-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



20

Intermedio AE(1)

2-ciano-2-fenilacetato de etilo



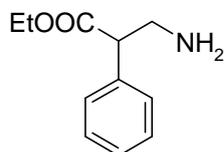
25

A una solución de hidruro sódico (24,5 g, 1,02 mol) en THF se añadió cianuro de bencilo (50,0 g, 0,426 mol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción carbonato de dietilo (60,5 g, 0,512 mol) y la mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se calentó hasta 40 °C. (Precaución: la reacción se iniciará repentinamente y de forma exotérmica). Se retiró el baño de calentamiento inmediatamente una vez que la reacción se inició y la mezcla de reacción se enfrió en hielo/acetona. La solución se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se enfrió hasta 0 °C y se enfrió con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con agua (200 ml), solución de salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2-ciano-2-fenilacetato de etilo como compuesto bruto (71,0 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 190,1. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,45 (5H, m), 5,65 (1H, s), 4,18 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

35

Intermedio AE(2)

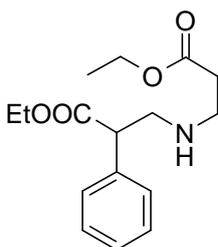
3-amino-2-fenilpropanoato de etilo



5 A una solución del Intermedio AE(1) (25,0 g, 0,132 mol) en metanol se añadió paladio sobre carbón (10 %, p/p) seguido por ácido trifluoroacético (2,0 volúmenes, 50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación bajo una presión de 5 kg de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 4). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar 3-amino-2-fenilpropanoato de etilo (17,0 g, 67 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 194,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,42-7,2 (7H, m), 4,11 (2H, m), 4,09 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,09 (1H, m), 1,15 (3H, t, *J* = 5,6 Hz).

Intermedio AE(3)

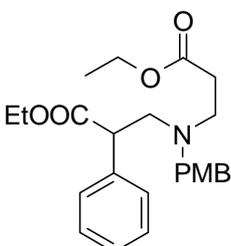
3-(3-etoxi-3-oxopropilamino)-2-fenilpropanoato de etilo



25 A una solución del Intermedio AE(2) (10,0 g, 51,7 mmol) en etanol se añadió acrilato de etilo (4,1 g, 40,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-(3-etoxi-3-oxopropilamino)-2-fenilpropanoato de etilo (12,1 g, 80 %) como líquido oleoso amarillento. CL-EM (M+H)⁺ = 294,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,29 (5H, m), 4,11 (4H, m), 3,76 (1H, m), 3,26 (1H, m), 2,90 (3H, m), 2,44 (2H, m), 1,20 (6H, m).

Intermedio AE(4)

3-((3-etoxi-3-oxopropil)(4-metoxibencil)amino)-2-fenilpropanoato de etilo

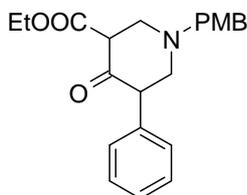


35 A una solución del Intermedio AE(3) (15,0 g, 51,1 mmol) en acetona se añadió K₂CO₃ (8,4 g, 61,4 mmol) seguido por bromuro de *p*-metoxibencilo (15,4 g, 76,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(4-metoxibencil)amino)-2-fenilpropanoato de etilo (12,1 g, 60 %) como líquido

aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 414,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,27 (5H, m), 7,13, (2H, m), 6,82 (2H, m), 4,11 (4H, m), 4,08 (3H, s), 4,06 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,79 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,25 (1H, m), 2,73 (3H, m), 2,43 (2H, m), 1,24 (6H, m).

5 Intermedio AE(5)

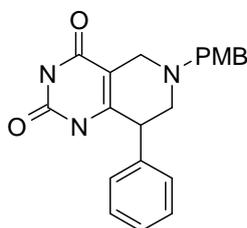
1-(4-metoxibencil)-4-oxo-5-fenilpiperidin-3-carboxilato de etilo



10 A una solución enfriada de Intermedio AE(4) (12,0 g, 29,0 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (6,5 g, 58,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se enfrió con agua luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2).
 15 La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 1-(4-metoxibencil)-4-oxo-5-fenilpiperidin-3-carboxilato de etilo (7,1 g, 67 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 368,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,26 (4H, m), 7,15 (2H, m), 6,88 (2H, m), 4,15 (2H, m), 4,09 (3H, s), 3,82 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,80 (3H, m), 2,40 (1H, m), 1,24 (3H, m).

20 Intermedio AE(6)

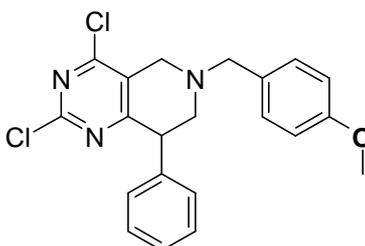
6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



25 A una solución enfriada de Intermedio AE(5) (7,0 g, 19,0 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (5,3 g, 47,6 mmol) seguido por urea (2,8 g, 47,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La masa de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando éter de petróleo al 10 % en acetato de etilo como fase móvil para dar 6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4,0 g, 57 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 364,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,05 (1H, s), 10,60 (1H, s),
 30 7,30 (5H, m), 6,99 (2H, m), 6,77 (2H, m), 3,72 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,44 (1H, m), 3,34 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,51 (2H, m).

Preparación AE

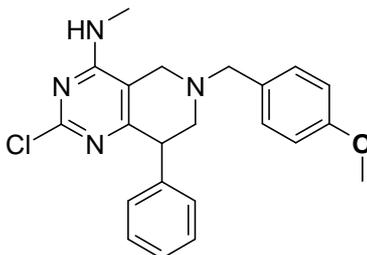
40 2,4-dicloro-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



Se calentó a reflujo durante 10 h una solución de Intermedio AE(6) (2,0 g, 5,5 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (20 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 2), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1,5 g, 69 %) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 400,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,30 (3H, m), 7,26 (4H, m), 6,81 (2H, m), 4,20 (1H, m), 3,79 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,02 (1H, m), 2,98 (1H, m).

Preparación AEa

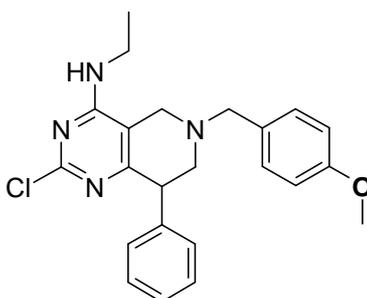
2-cloro-6-(4-metoxibencil)-N-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de la Preparación AE (1,1 g, 2,7 mmol) en acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (1,0 g, 8,3 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de metilamina (0,28 g, 4,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-6-(4-metoxibencil)-N-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,8 g, 74 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 395,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,29 (4H, m), 7,16 (4H, m), 6,80 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,66 (2H, m), 3,57 (1H, m), 3,46 (1H, m), 3,23 (1H, m), 2,67 (3H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,51 (1H, m).

Preparación AEb

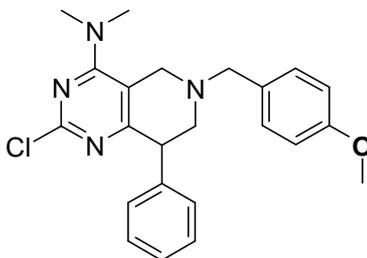
2-cloro-N-etil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



A una solución de la Preparación AE (1,6 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (1,5 g, 12,0 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de etilamina (0,52 g, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 56 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 407,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,31-7,12 (7H, m), 6,83-6,79 (2H, m), 4,47 (1H, s *ancho*), 4,06 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,66 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,88 (1H, m), 1,25 (3H, d, *J* = 7,2 Hz).

Preparación AEc

2-cloro-N,N-dimetil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

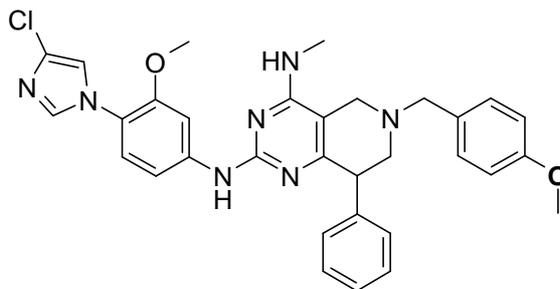


5

Usando el procedimiento de la Preparación AEb, se utilizó dimetilamina para producir 2-cloro-N,N-dimetil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina.

10 *Preparación AEd*

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



15

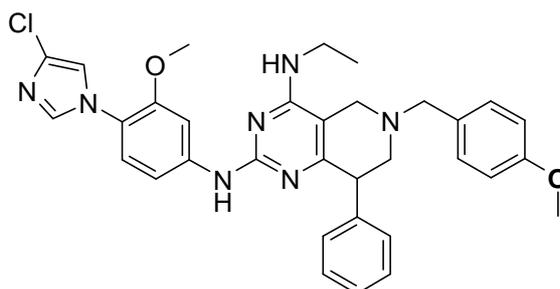
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,229 g, 1,02 mmol), Preparación AEa (0,45 g, 1,14 mmol), Na₂CO₃ (0,24 g, 2,28 mmol) y xantphos (0,659 g, 1,14 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,59 g, 0,57 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,28 g, 43 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 582,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,06 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,39-7,06 (11H, m), 6,79 (2H, m), 6,73 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,62 (2H, m), 3,55 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,26 (1H, m), 2,92 (3H, d, J = 4,4 Hz).

20

25

30 *Preparación AEe*

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

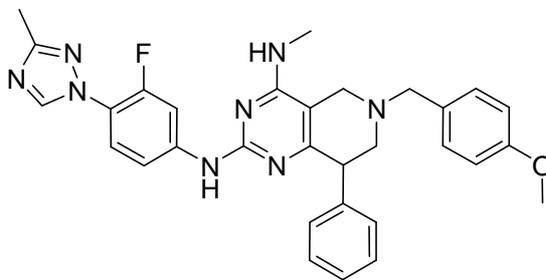


35

Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,442 g, 1,98 mmol), Preparación AEb (0,9 g, 2,2 mmol), Na₂CO₃ (0,467 g, 4,4 mmol) y xantphos (1,27 g, 2,2 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (1,1 g, 1,1 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,71 g, 54 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 596,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,03 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,27-7,10 (9H, m), 6,81-6,78 (2H, m), 6,72 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,51-3,49 (3H, m), 3,28 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz).

15 Preparación AEf

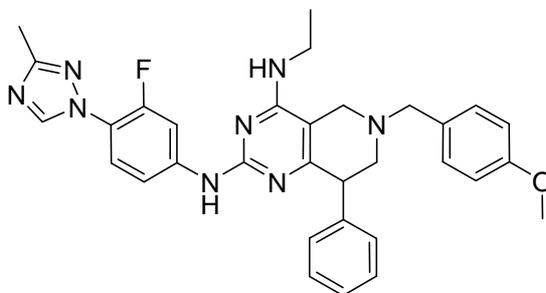
N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,175 g, 0,913 mmol), Preparación AEa (0,40 g, 1,01 mmol), Na₂CO₃ (0,20 g, 2,02 mmol) y xantphos (0,585 g, 1,01 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,525 g, 0,50 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,24 g, 42 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 551,1.

35 Preparación AEg

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

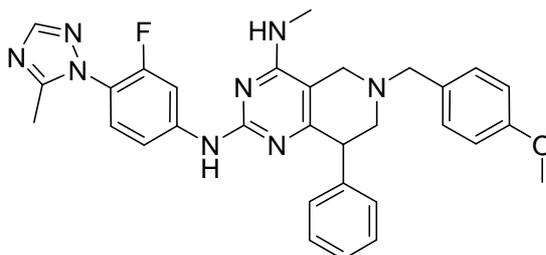


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,423 g, 2,20 mmol), Preparación AEb (1,0 g, 2,44 mmol), Na₂CO₃ (0,520 g, 4,89 mmol) y xantphos (1,41 g, 2,44 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (1,26 g, 1,22 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite[®]) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó

con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,70 g, 53 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 565,2.

Preparación AEh

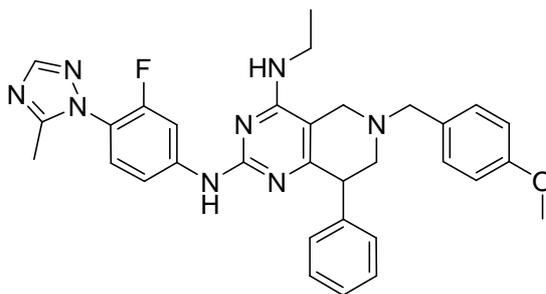
N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,175 g, 0,913 mmol), Preparación AEa (0,40 g, 1,01 mmol), Na₂CO₃ (0,20 g, 2,02 mmol) y xantphos (0,586 g, 1,01 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,525 g, 0,50 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,27 g, 51 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 565,2.

Preparación AEi

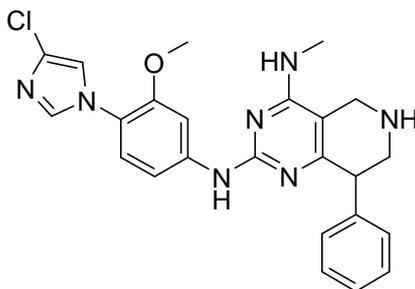
N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,423 g, 2,20 mmol), Preparación AEb (1,0 g, 2,44 mmol), Na₂CO₃ (0,520 g, 4,89 mmol) y xantphos (1,41 g, 2,44 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (1,26 g, 1,22 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(4-metoxibencil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,72 g, 54 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 565,4.

Preparación AEj

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



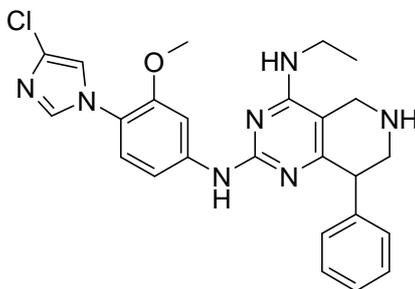
5

A una solución de la Preparación AEd (0,28 g, 0,48 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,195 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 462,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,03 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,27-7,24 (2H, m), 7,18-7,05 (5H, m), 6,68 (1H, m), 5,76 (1H, s), 3,81 (1H, m), 3,69-3,63 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,22 (1H, m), 2,95 (3H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,84 (1H, m).

15

Preparación AEk

20 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



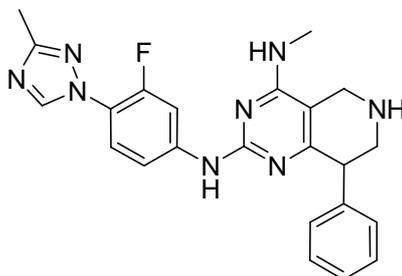
25

A una solución de la Preparación AEe (0,25 g, 0,42 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (50 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,19 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 476,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,00 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,28-7,24 (2H, m), 7,19-7,09 (6H, m), 5,76 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,80 (1H, m), 1,20 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

35

Preparación AEI

N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

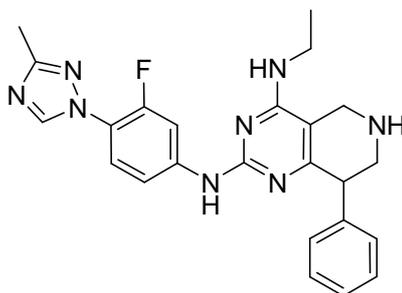


5

A una solución de la Preparación AEf (0,24 g, 0,436 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,190 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 431,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,13 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,00 (1H, m), 7,43-7,36 (2H, m), 7,29-7,26 (3H, m), 7,25-7,17 (3H, m), 6,75 (1H, m), 5,78 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,33 (1H, m), 2,94 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,33 (3H, s).

Preparación AEm

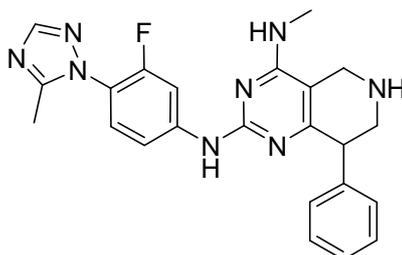
N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



A una solución de la Preparación AEG (0,490 g, 0,868 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (50 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,220 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 445,2.

Preparación AEn

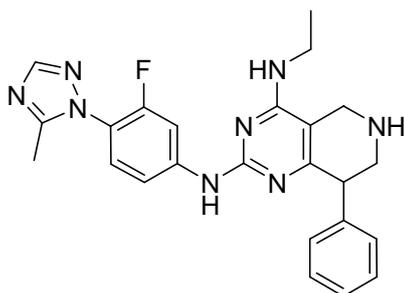
N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



5 A una solución de la Preparación AEh (0,27 g, 0,490 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,210 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 551,2.

10 *Preparación AEo*

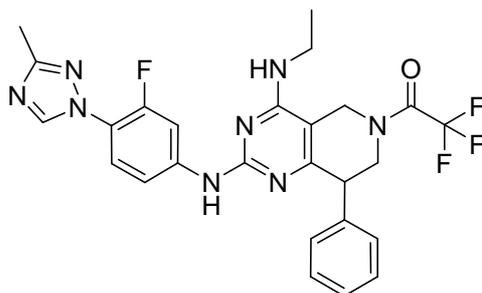
N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



15 A una solución de la Preparación AEi (0,75 g, 1,32 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (50 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,60 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 445,2.

25 *Preparación AEp*

1-(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona

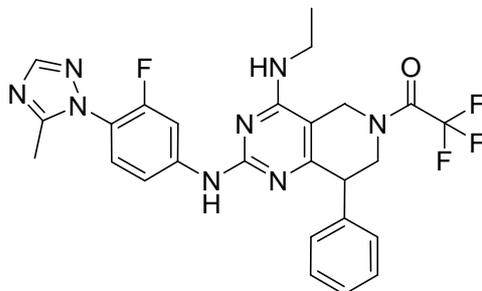


30 A una solución de la Preparación AEm (0,20 g, 0,449 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,068 g, 0,67 mmol) seguida por anhídrido trifluoroacético (0,14 g, 0,67 mmol) y cantidad catalítica de DMAP a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 1-(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2,2,2-trifluoroetanona como compuesto bruto (0,18 g, 74 %). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 541,2.

Preparación AEq

1-(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2,2,2-trifluoroetanolona

5

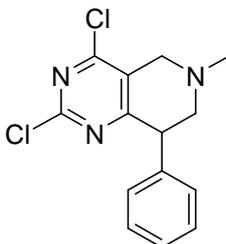


A una solución de la Preparación AEo (0,21 g, 0,47 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,071 g, 0,70 mmol) seguida por anhídrido trifluoroacético (0,15 g, 0,70 mmol) y cantidad catalítica de DMAP a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 1-(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2,2,2-trifluoroetanolona como compuesto bruto (0,185 g, 73 %). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 541,2.

15

Preparación AF

2,4-dicloro-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

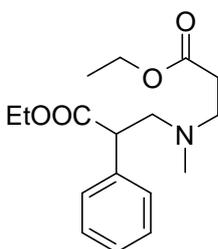


20

Intermedio AF(1)

3-((3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo

25



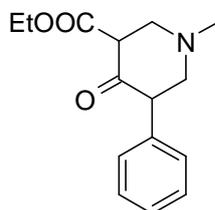
30

A una solución del Intermedio AE(3) (4,0 g, 13,65 mmol) en acetona se añadió K₂CO₃ (3,7 g, 27,3 mmol) seguido por yoduro de metilo (2,3 g, 16,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-2-fenilpropanoato de etilo (0,9 g, 22 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 308,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,33-7,26 (5H, m), 4,07-4,01 (4H, m), 3,83 (1H, m), 3,07 (1H, m), 2,69-2,52 (2H, m), 2,47-2,41 (3H, m), 2,21 (3H, s), 1,19-0,10 (6H, m).

35

Intermedio AF(2)

1-metil-4-oxo-5-fenilpiperidin-3-carboxilato de etilo

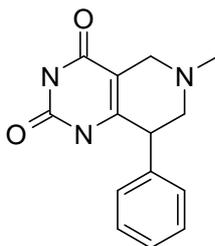


5

A una solución enfriada de Intermedio AF(1) (0,9 g, 2,93 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (0,65 g, 5,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se enfrió con agua, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 1-metil-4-oxo-5-fenilpiperidin-3-carboxilato de etilo (7,1 g, 67 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 262,2.

15 Intermedio AF(3)

6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



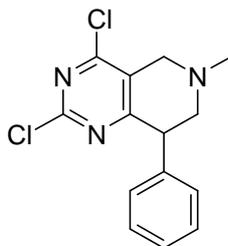
20

A una solución enfriada de Intermedio AF(2) (4,5 g, 17,2 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (4,8 g, 43,1 mmol) seguida por urea (2,58 g, 43,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La masa de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar 6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (2,5 g, 56 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 258,2 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,04 (1H, s), 10,56 (1H, s), 7,33-7,23 (5H, m), 3,73 (1H, m), 4,75 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,22 (3H, s).

30

Preparación AF

2,4-dicloro-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



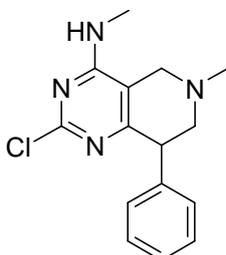
35

Una solución de Intermedio AF(3) (4,0 g, 15,56 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (20 vol.) se calentó a reflujo durante 10 h. El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 2), solución de salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1,2 g, 27 %) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 294,0.

40

Preparación AFa

2-cloro-N,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

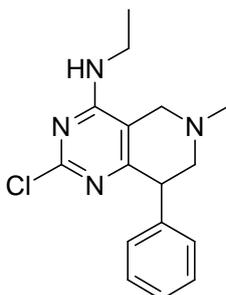


5

A una solución de la Preparación AF (1,0 g, 3,4 mmol) en acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (1,3 g, 10,2 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de metilamina (0,34 g, 5,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar 2-cloro-N,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,9 g, 91 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 289,2.

Preparación AFb

15 2-cloro-N-etil-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

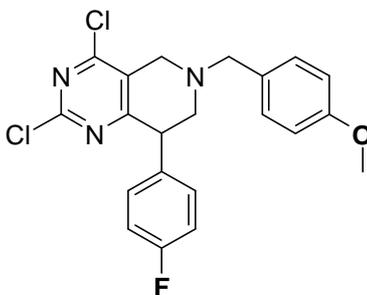


A una solución de la Preparación AF (0,4 g, 1,36 mmol) en acetonitrilo se añadió diisopropiletilamina (0,52 g, 4,0 mmol) seguida por la adición de clorhidrato de etilamina (0,16 g, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,4 g, 97 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 303,2.

25

Preparación AG

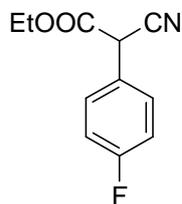
2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



30

Intermedio AG(1)

2-ciano-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo



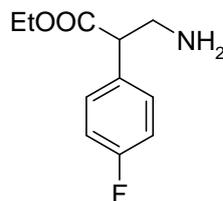
5

A una solución de hidruro sódico (4,2 g, 177,7 mmol) en THF se añadió 4-fluorofenil acetonitrilo (10 g, 74,0 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió carbonato de dietilo (10,5 g, 88,0 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se calentó hasta 40 °C. (Precaución: La reacción se iniciará rápidamente y de forma exotérmica). El baño de calentamiento se retiró inmediatamente una vez iniciada la reacción y la mezcla de reacción se enfrió en hielo/acetona. La solución se dejó que llegara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La masa de reacción se enfrió hasta 0 °C y se enfrió con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2-ciano-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo como compuesto bruto (10 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M-H)⁺ = 206,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44 (2H, m), 7,11 (2H, m), 4,69 (1H, s), 4,27-4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, m)

Intermedio AG(2)

20

3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo

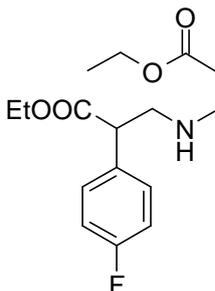


A una solución del Intermedio AG(1) (10,0 g, 40,0 mmol) en ácido acético se añadió paladio sobre carbón (10 %, p/p) seguido por H₂SO₄ (0,5 volúmenes, 5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación bajo 5 kg de presión de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 4). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar 3-amino-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (6,0 g, 59 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 212,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,26-7,22 (2H, m), 7,04-6,98 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,99 (1H, m), 1,20 (3H, m).

35

Intermedio AG(3)

3-(3-etoxi-3-oxopropilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo

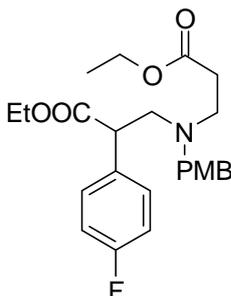


40

A una solución del Intermedio AG(2) (3,0 g, 14,0 mmol) en etanol se añadió acrilato de etilo (1,7 g, 17,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-((3-etoxi-3-oxopropilamino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (2,5 g, 60 %) como líquido oleoso amarillento. CL-EM (M+H)⁺ = 313,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,27-7,21 (2H, m), 7,03-6,97 (2H, m), 4,13 (4H, m), 3,77 (1H, m), 3,23(1H, m), 2,89 (3H, m), 2,48 (2H, m). 1,22 (6H, m).

Intermedio AG(4)

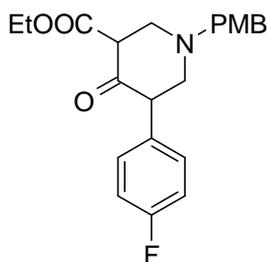
3-((3-etoxi-3-oxopropil)(4-metoxibencil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo



A una solución del Intermedio AG(3) (2,0 g, 6,42 mmol) en acetona se añadió K₂CO₃ (1,39 g, 9,6 mmol) seguido por bromuro de *p*-metoxibencil (1,68 g, 8,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(4-metoxibencil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo (1,6 g, 60 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 432,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,22 (2H, m), 7,09, (2H, m), 6,95 (2H, m), 6,78 (2H, m) 4,14 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,53 (2H, m), 3,16 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,24 (6H, m).

Intermedio AG(5)

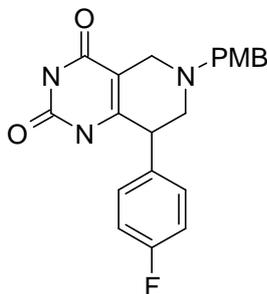
5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo



A una solución enfriada de Intermedio AG(4) (1,6 g, 3,71 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (0,62 g, 5,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se enfrió con agua, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 70 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 386,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12,0 (1H, s) 7,26 (4H, m), 7,15 (2H, m), 6,88 (2H, m), 4,15 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,57 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,40 (1H, m), 1,24 (3H, m).

Intermedio AG(6)

8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



5

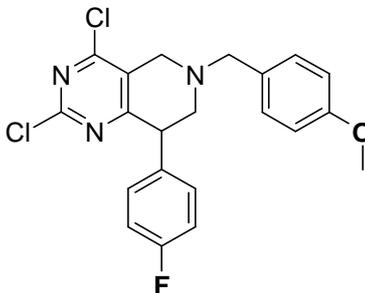
A una solución enfriada de Intermedio AG(5) (1,0 g, 2,59 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (0,436 g, 3,89 mmol) seguido por urea (0,233 g, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La masa de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando éter de petróleo al 10 % en acetato de etilo como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (0,6 g, 63 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 382,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,06 (1H, s), 10,60 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,29 (2H, m), 7,05 (2H, m), 6,77 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,53 (1H, m), 3,44 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,65 (2H, m).

10

15

Preparación AG

20 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



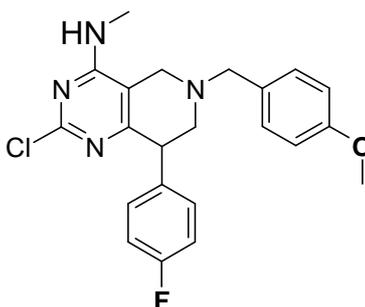
25

Se calentó a reflujo durante 10 h una solución de Intermedio AG(6) (0,6 g, 1,57 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (20 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml x 2), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0,35 g,) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 418,3.

30

Preparación AGa

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

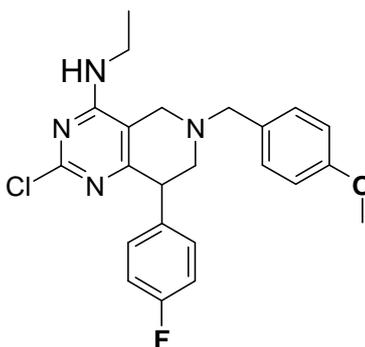


35

A una solución de la Preparación AG (1,0 g, 2,39 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,62 g, 4,79 mmol) seguida por clorhidrato de metilamina (0,192 g, 2,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,408 g, 41 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 413,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,32 (1H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,14-7,06 (4H, m), 6,82 (2H, m), 3,96 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,82 (3H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,80 (1H, m), 2,51(1H, m).

10 *Preparación AGb*

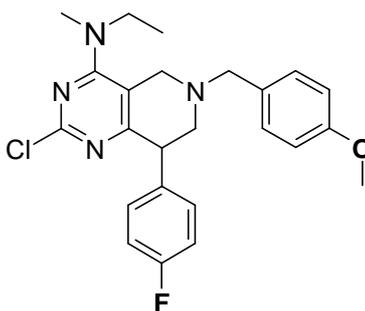
2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



15 A una solución de la Preparación AG (1,0 g, 2,39 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,61 g, 4,79 mmol) seguida por clorhidrato de etilamina (0,23 g, 2,86 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30-35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,54 g, 54 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 427,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,32 (1H, m), 7,30-7,19 (2H, m), 7,13-7,05 (4H, m), 6,80 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,68-3,48 (5H, m), 3,22 (1H, m), 2,80 (1H, m), 2,68 (1H, m), 1,15 (3H, m).

25 *Preparación AGc*

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

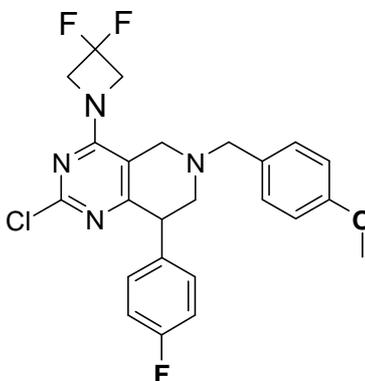


30 A una solución de la Preparación AG (1,2 g, 2,87 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,74 g, 5,75 mmol) seguida por etilmetilamina (0,20 g, 3,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30-35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,50 g, 41 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 441,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,23-7,16 (4H, m), 7,11-7,07 (2H, m), 6,84 (2H, m), 4,10 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,65-3,56 (3H, m), 3,51-3,40 (3H, m), 3,04 (1H, m), 2,99 (3H, s), 2,58 (1H, m), 1,11 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

40

Preparación AGd

2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



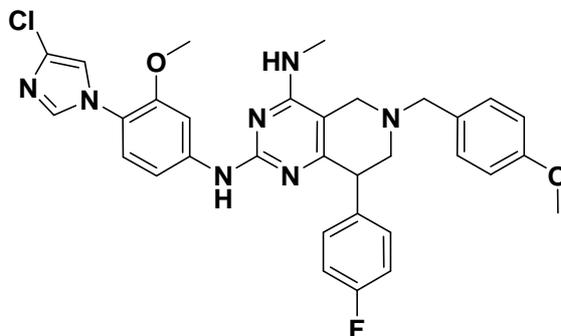
5

A una solución de la Preparación AG (0,75 g, 1,79 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,58 g, 4,49 mmol) seguida por 3,3-difluoroazetidina (0,25 g, 1,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0,4 g, 48 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 475,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,25-7,10 (4H, m), 6,97-6,82 (2H, m), 6,80 (2H, m), 4,52 (4H, m), 4,07 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,59 (3H, m), 3,36 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,80 (1H, m).

15

Preparación AGE

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



20

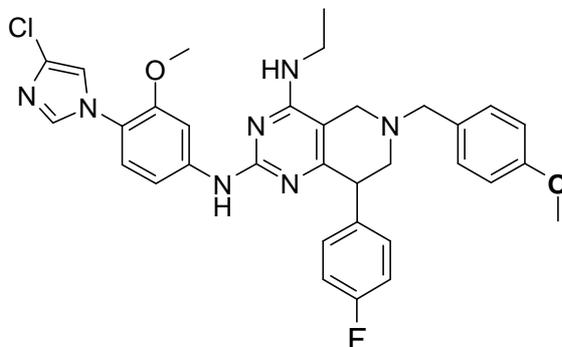
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,215 g, 0,966 mmol), Preparación AGa (0,40 g, 0,966 mmol), Na₂CO₃ (0,205 g, 1,93 mmol) y xantphos (0,558 g, 0,966 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,50 g, 0,48 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,20 g, 35 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 600,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,09 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,26-7,22 (2H, m), 7,14-7,05 (7H, m), 6,82-6,75 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,76 (4H, m), 3,74 (2H, m), 3,72 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,92 (3H, d, J = 4,0 Hz), 2,90 (1H, m), 2,70 (1H, m).

35

Preparación AGf

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

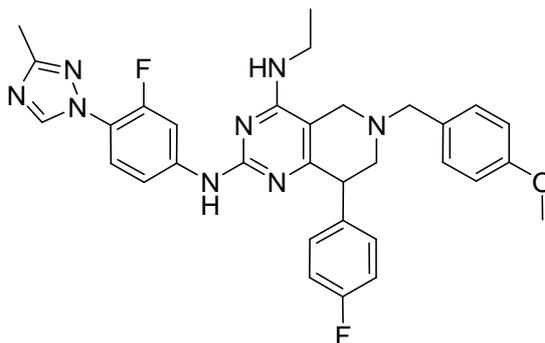
5



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,283 g, 1,26 mmol), Preparación AGb (0,54 g, 1,26 mmol), Na₂CO₃ (0,26 g, 2,53 mmol) y xantphos (0,73 g, 1,26 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,65 g, 0,63 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 7 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,22 g, 29 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 614,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,05 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,39-7,29 (3H, m), 7,25-7,09 (6H, m), 6,81-6,75 (2H, m), 6,72 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,52 (1H, m), 3,49 (2H, m), 3,24 (1H, m) 2,83 (1H, m), 2,65 (1H, m), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Preparación AGg

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



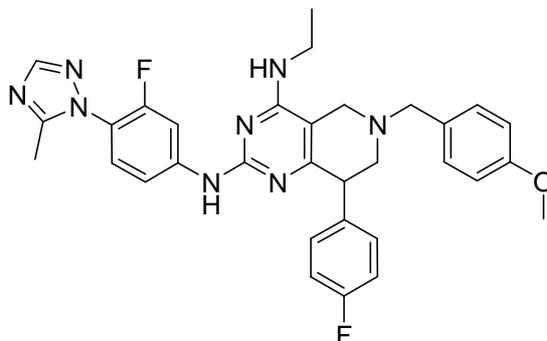
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,275 g, 1,43 mmol), Preparación AGb (0,68 g, 1,59 mmol), Na₂CO₃ (0,33 g, 3,19 mmol) y xantphos (0,92 g, 1,59 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,82 g, 0,79 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,6 g, 65 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 583,2.

40

Preparación AGh

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

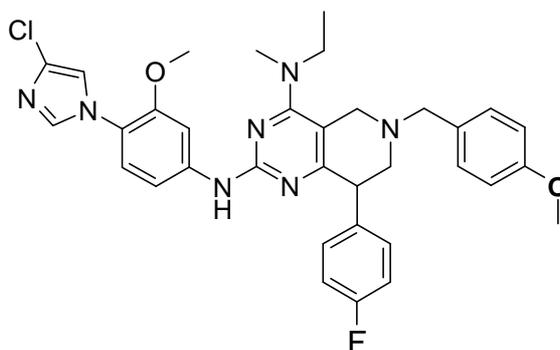
5



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,20 g, 1,05 mmol), Preparación AGb (0,50 g, 1,17 mmol), Na₂CO₃ (0,24 g, 2,34 mmol) y xantphos (0,67 g, 1,17 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,60 g, 0,58 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,51 g, 73 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 583,2.

Preparación AGi

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



25

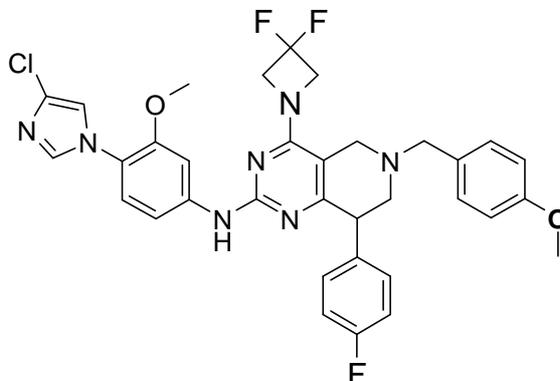
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,25 g, 1,13 mmol), Preparación AGc (0,50 g, 1,13 mmol), Na₂CO₃ (0,24 g, 2,28 mmol) y xantphos (0,65 g, 1,14 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,60 g, 0,560 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5-10 % en diclorometano como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,45 g, 63 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 628,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,15 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24-7,21 (4H, m), 7,18-7,07 (4H, m), 6,86 (2H, m), 4,11 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,65 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,07 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,51 (1H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz).

40

Preparación AGj

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina

5



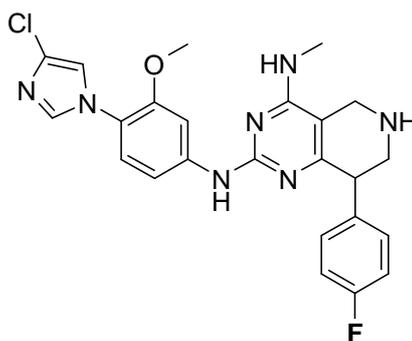
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,20 g, 0,92 mmol), Preparación AGd (0,40 g, 0,84 mmol), Na₂CO₃ (0,18 g, 1,77 mmol) y xantphos (0,48 g, 0,84 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,43 g, 0,420 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 5 % en diclorometano como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,25 g, 49 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 663,0.

10

15

20 Preparación AGk

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



25

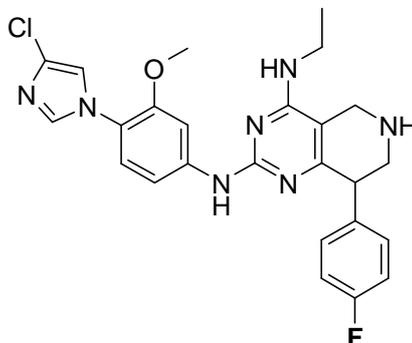
A una solución de la Preparación AGe (0,20 g, 0,330 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,08 g, 51 %) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 480,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,36 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,32-7,28 (3H, m), 7,23-7,11 (4H, m), 4,30 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,38 (1H, m), 2,98 (3H, d, J = 4,0 Hz).

30

35

Preparación AGI (BBRC-7610)

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

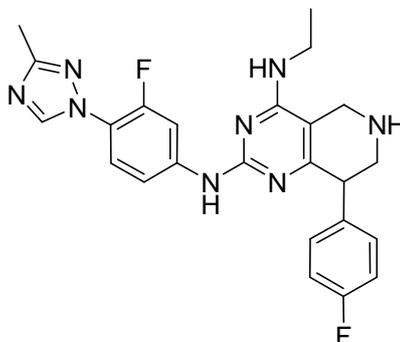


5

A una solución de la Preparación AGf (0,22 g, 0,35 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,16 g, 93 %). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 494,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,01 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,21-7,17 (2H, m), 7,13-7,05 (4H, m), 6,67 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,50 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (1H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Preparación AGm

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



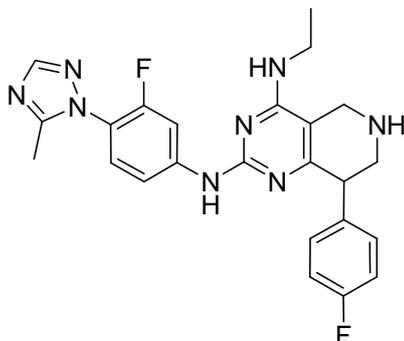
A una solución de la Preparación AGg (0,40 g, 0,68 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (20 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,30 g, 94 %) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,29 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,44-7,37 (2H, m), 7,25-7,21 (2H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,76 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,68-3,60 (2H, m), 3,55-3,46 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,91 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,2 Hz).

35

Preparación AGn

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5

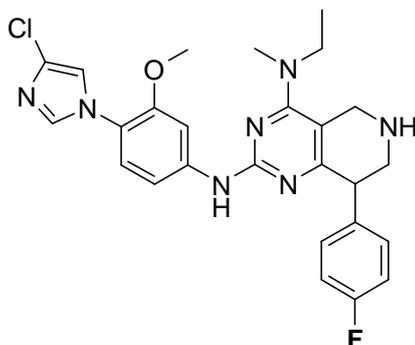


A una solución de la Preparación AGh (0,51 g, 0,87 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,31 g, 78 %) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,29 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,02 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,23 (2H, m), 7,28-7,10 (2H, m), 6,75 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,67-3,60 (2H, m), 3,55-3,48 (2H, m), 3,22 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,24 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

Preparación AGo(BBRC-4363)

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



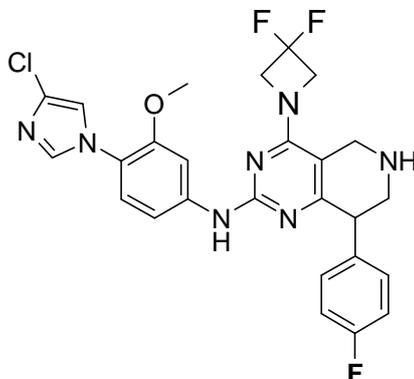
A una solución de la Preparación AGi (0,10 g, 0,15 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (10 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,03 g) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 508,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,78 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,20-7,16 (3H, m), 7,12-7,06 (4H, m), 4,04 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,42-3,32 (3H, m), 3,15 (3H, s), 2,81 (1H, m), 1,17 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

35

Preparación AGp (BBRC-4364)

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina

5

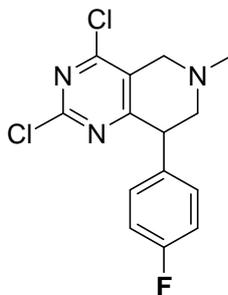


A una solución de la Preparación AGj (0,20 g, 0,30 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (10 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,12 g, 70 %) como compuesto bruto. El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 542,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,31 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,22 (2H, m), 7,15-7,07 (4H, m), 4,74-4,59 (4H, m), 3,97 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,27 (1H, m), 2,83 (1H, m).

Preparación AH

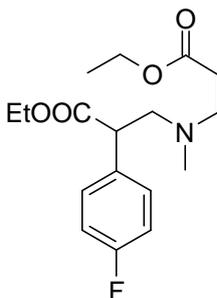
20

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



25 Intermedio AH(1)

3-((3-etoxi-3-oxopropil)(4-metoxibencil)amino)-2-(4-fluorofenil)propanoato de etilo



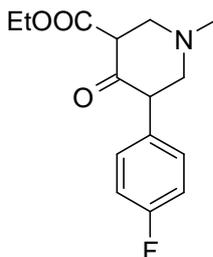
30

A una solución del Intermedio AG(3) (12,0 g, 38,5 mmol) en acetona se añadió K₂CO₃ (6,38 g, 46,3 mmol) seguido por yoduro de metilo (6,5 g, 46,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 3-((3-etoxi-3-oxopropil)(metil)amino)-2-fenilpropanoato de etilo (6,0 g, 50 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 326,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,01 (2H, m), 6,98, (2H, m), 4,16-4,07 (4H, m), 3,77 (1H, m), 3,13 (1H, t, J = 2,4 Hz), 2,75-2,51 (5H, m), 2,17 (3H, s), 1,26-1,19 (6H, m).

Intermedio AH(2)

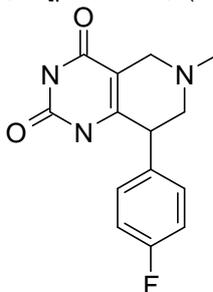
5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo



A una solución enfriada de Intermedio AH(1) (6,0 g, 18,4 mmol) en THF se añadió *t*-BuOK (4,1 g, 36,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se enfrió con agua, luego se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 4). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 51 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 278,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,35 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,98 (1H, m), 4,01 (2H, m), 3,88 (1H, m), 2,60 (1H, m), 2,38 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,19-1,08 (3H, m).

Intermedio AH(3)

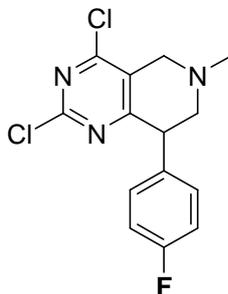
8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



A una solución enfriada de Intermedio AH(2) (3,0 g, 10,75 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (3,0 g 26,8 mmol) seguido por urea (1,6 g, 26,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 36 h. La masa de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 100 % como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1,5 g, 51 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 276,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11,08 (1H, s), 10,59 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,13 (2H, m), 3,74 (1H, m), 3,17 (1H, m), 2,80-2,59 (2H, m), 2,23 (3H, s).

Preparación AH

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina



5

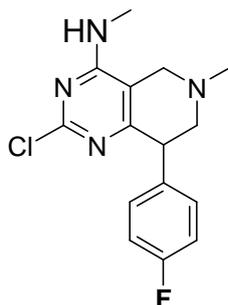
Se calentó a reflujo durante 10 h una solución de Intermedio AH(3) (1,5 g, 5,45 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (20 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml x 2), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (0,7 g, 56 %) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 312,2.

10

Preparación AHa

15

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



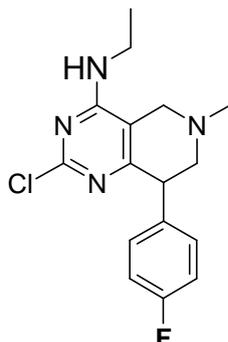
A una solución de la Preparación AH (0,4 g, 1,28 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,33 g, 2,57 mmol) seguido por clorhidrato de metilamina (0,16 g, 2,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-N,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,20 g, 51,2 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 307,2.

25

Preparación AHb

30

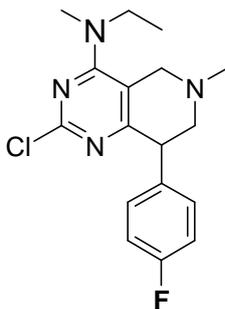
2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina



5 A una solución de la Preparación AH (0,7 g, 2,25 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,58 g, 4,50 mmol) seguido por clorhidrato de etilamina (0,4 g, 4,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30-35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,21 g, 29 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 321,2.

Preparación AHc

10 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina

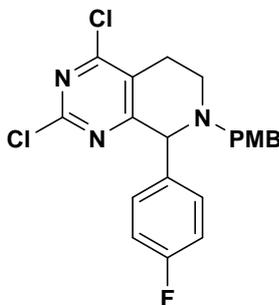


15 A una solución de la Preparación AH (0,35 g, 1,1 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmol) seguido por etilmetilamina (0,67 g, 1,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-N,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-amina (0,22 g, 58 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 333,9.

20

Preparación AI

2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

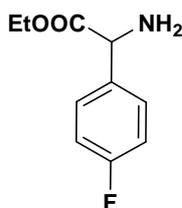


25

Intermedio AI(1)

2-amino-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo

30



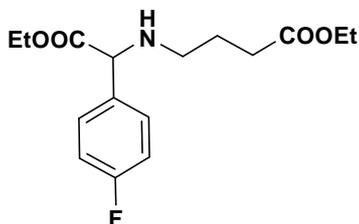
35 A una solución enfriada de ácido 2-amino-2-(4-fluorofenil)acético (1,0 g, 6,17 mmol) en etanol se añadió H₂SO₄ concentrado (1 ml) durante un período de 1 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml x 2), agua (20 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2-amino-2-(4-fluorofenil)acetato de etilo (0,75 g, 65 %) como compuesto bruto (líquido oleoso). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H₂O)⁺ =

198,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,44-7,40 (2H, m), 7,18-7,13 (2H, m), 4,51 (1H, s), 4,12-4,01 (2H, m), 2,26 (2H, s), 1,12 (3H, t, $J = 8,0$ Hz).

Intermedio AI(2)

5

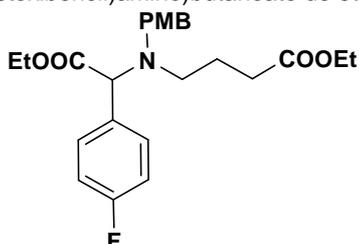
4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilamino)butanoato de etilo



- 10 A una solución del Intermedio AI(1) (4,2 g, 21,3 mmol) en DMF se añadió carbonato de cesio (8,3 g, 2,25 mmol) seguido por 4-bromobutiroato de etilo (4,98 g, 2,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 4-(2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetilamino)butanoato de etilo (2,0 g, 30 %) como líquido oleoso amarillento. CL-EM (M+H) $^+$ = 312,2. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,33 (2H, m), 7,06 (2H, m), 4,31 (1H, m), 4,18 (4H, m), 2,63 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,24 (6H, m).
- 15

Intermedio AI(3)

- 20 4-((2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo

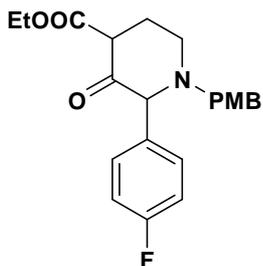


- 25 A una solución Intermedio AI(2) (15,0 g, 48,23 mmol) en acetona se añadió K_2CO_3 (7,9 g, 57,8 mmol) seguido por bromuro de 4-metoxibencilo (14,5 g, 72,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 4-((2-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de etilo (12,0 g, 60 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H) $^+$ 432,2. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,30 (2H, m), 7,22 (2H, m), 7,01 (2H, m), 6,99 (2H, m), 4,52 (1H, s), 4,22 (2H, m), 4,04 (2H, m), 3,79 (5H, m), 3,61 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,28 (3H, m, $J = 7,2$ Hz), 1,20 (3H, m, $J = 7,2$ Hz).
- 30

Intermedio AI(4)

35

2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo

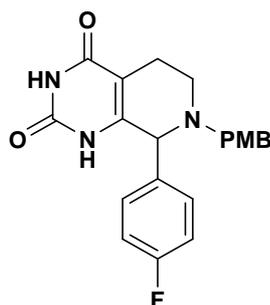


- 40 A una solución enfriada de Intermedio AI(3) (12,0 g, 27,7 mmol) en THF se añadió $t\text{-BuOK}$ (6,2 g, 55,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La masa de reacción se enfrió con agua, luego se

evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (7,0 g, 67 %) como líquido aceitoso. CL-EM (M+H)⁺ = 386,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12,02 (1H, s), 7,43 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,04 (2H, m), 6,84 (2H, m), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,05 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,92 (1H, m), 2,35 (3H, m), 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz).

10 Intermedio Al(5)

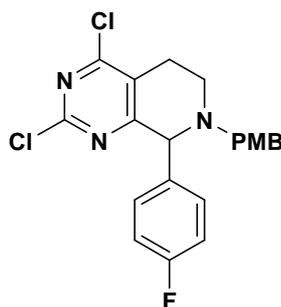
8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



15 A una solución enfriada de Intermedio Al(4) (7,0 g, 18,1 mmol) en etanol se añadió *t*-BuOK (5,0 g 45,4 mmol) seguido por urea (2,7 g, 45,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La masa de reacción se enfrió con agua y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando éter de petróleo al 50 % en acetato de etilo como fase móvil para dar 8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,0 g, 45 %) como sólido amarillo pálido. CL-EM (M+H)⁺ = 382,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,08 (1H, s), 10,44 (1H, s), 7,26-7,17 (6H, m), 6,92 (2H, m), 4,36 (1H, s), 3,75 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 13,2 Hz) 3,58 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,63 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,35 (1H, m).

Preparación Al

30 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

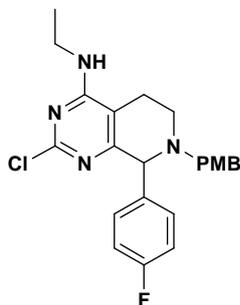


35 Se calentó a 85 °C durante 18 h una solución de Intermedio Al(5) (2,0 g, 5,24 mmol) y cantidad catalítica de DMF en POCl₃ (30 vol.). El exceso de POCl₃ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió en hielo picado y se agitó durante 15 min. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml x 4), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar 2,4-dicloro-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (1,4 g, bruto) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 418,0.

40

Preparación Ala

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



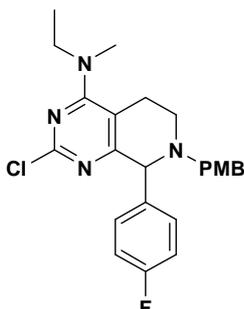
5

A una solución de la Preparación Al (0,7 g, 1,67 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,43 g, 3,35 mmol) seguida por clorhidrato de etilamina (0,27 g, 3,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,36 g, 50 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 427,2. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,38 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,20-7,13 (4H, m), 6,88 (2H, m), 4,45 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,40-3,34 (3H, m), 2,88 (1H, m), 2,42 (2H, m), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

15

Preparación Alb

2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina



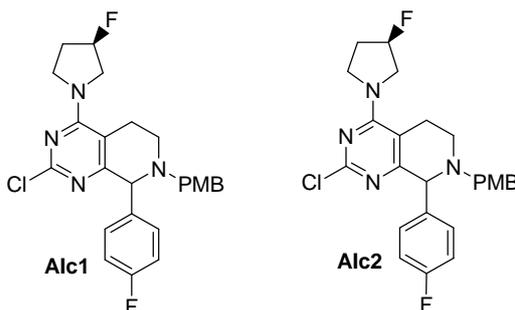
20

A una solución de la Preparación Al (0,7 g, 1,67 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,43 g, 3,3 mmol) seguida por etilmetilamina.HCl (0,19 g, 3,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar 2-cloro-N-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,40 g, 54 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 441,2. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7,49 (2H, m), 7,19-7,14 (4H, m), 6,87 (2H, m), 4,42 (1H, s), 3,73 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,95 (2H, m), 2,56 (1H, m), 2,25 (1H, m), 1,16 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

30

Preparación Alc1 y Alc2

2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina



35

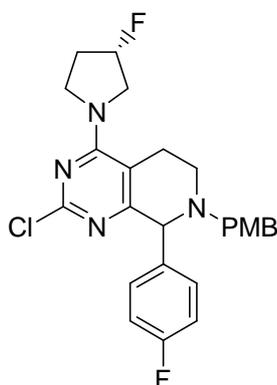
A una solución de la Preparación Al (0,70 g, 1,6 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,40 g, 3,35 mmol) seguida por (S)-3-fluoropirrolidina (0,25 g, 2,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-

tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (0,150 g, 37 % & 190 mg, 43 %). Alc1: CL-EM (M+H)⁺ = 471,1. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ ppm 7,48 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,01 (2H, m), 6,83 (2H, m), 5,30 (1H, m), 4,43 (1H, s), 3,97-3,90 (4H, m), 3,88-3,72 (4H, m), 3,65 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,02 (2H, m), 2,33 (2H, m), 1,95 (1H, m).

Alc2: CL-EM (M+H)⁺ = 471,1. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ ppm 7,28 (2H, m), 7,18 (2H, m), 6,99 (2H, m), 6,84 (2H, m), 5,30 (1H, m), 4,58 (1H, s), 4,20-4,11 (2H, m), 3,97-3,80 (6H, m), 3,69 (1H, m), 3,35 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,05 (1H, m).

Preparación Ald

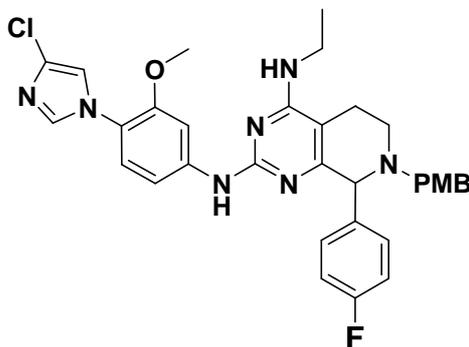
2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina



A una solución de la Preparación Al (0,70 g, 1,6 mmol) en metanol se añadió diisopropiletilamina (0,43 g, 3,35 mmol) seguida por (R)-3-fluoropirrolidina (0,25 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (0,150 g, 37 % & 190 mg, 43 %). CL-EM (M+H)⁺ = 471,2.

Preparación Ale

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

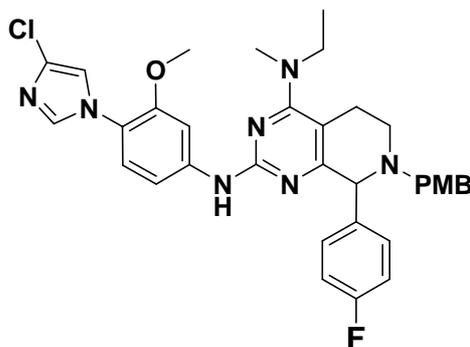


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,36 g, 0,845 mmol), Preparación Ala (0,189 g, 0,845 mmol), Na₂CO₃ (0,179 g, 1,69 mmol) y xantphos (0,488 g, 0,845 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,870 g, 0,845 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,30 g, 58 %) como

sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 614,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8,96 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,20 (6H, m), 6,89 (2H, m), 6,80 (1H, m), 4,44 (1H, s), 3,74 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,50 (4, m), 2,90 (1H, m), 2,33 (3H, m), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

5 Preparación Alf

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



10

15

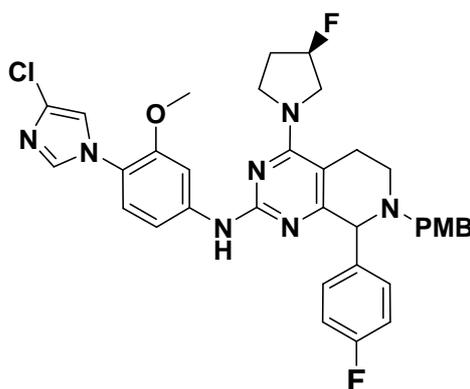
20

Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,20 g, 0,90 mmol), Preparación Alb (0,41 g, 0,90 mmol), Na₂CO₃ (0,192 g, 1,80 mmol) y xantphos (0,525 g, 0,90 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,470 g, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxibencil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,34 g, 59 %) como sólido blanquecino. Este compuesto se llevó a la etapa siguiente sin análisis posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 628,2.

Preparación Alg

25

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



30

35

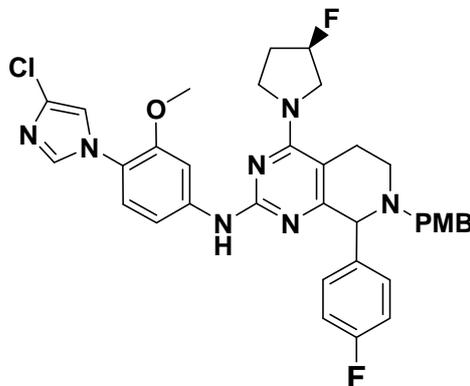
40

Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,070 g, 0,319 mmol), Preparación Alc1 (0,150 g, 0,319 mmol), Na₂CO₃ (0,067 g, 0,63 mmol) y xantphos (0,184 g, 0,319 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,165 g, 0,159 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,1 g, 48 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 658,2.

Preparación Alh

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

5



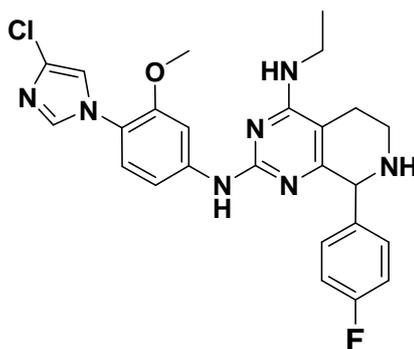
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,09 g, 0,404 mmol), Preparación Alc2 (0,190 g, 0,404 mmol), Na₂CO₃ (0,085 g, 0,80 mmol) y xantphos (0,230 g, 0,404 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,209 g, 0,202 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,120 g, 48 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 538,2.

10

15

20 Preparación Alk

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



25

A una solución de la Preparación Ale (0,30 g, 0,489 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (25 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,20 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 494,2.

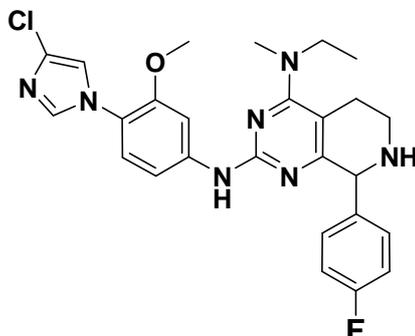
30

35

Preparación All (Ejemplo 1)

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

5

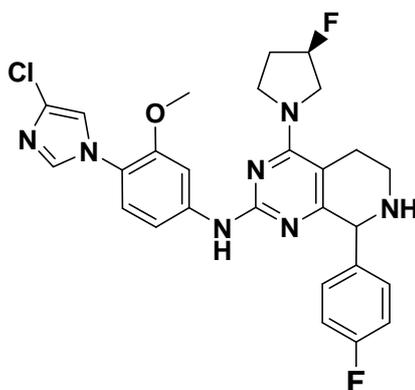


A una solución de la Preparación Alf (0,340 g, 0,541 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (10 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina como compuesto bruto (0,20 g). El compuesto bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 508,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,05 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,21-7,0 (5H, m), 4,85 (1H, s), 3,59 (3H, s), 3,49 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,68 (2H, m), 2,51 (2H, m), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Preparación Alm

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

20



A una solución del Intermedio Alg (0,120 g, 0,182 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (10 ml x 2), se basificó usando NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,040 g, 50 %). CL-EM (M+H)⁺ = 538,2.

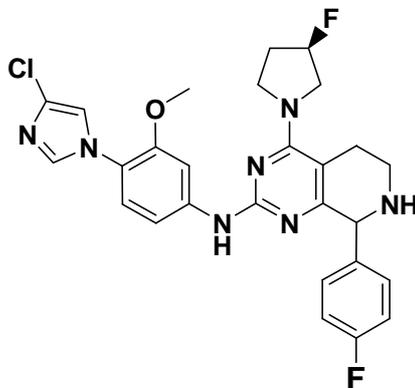
25

30

Preparación Aln

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

5

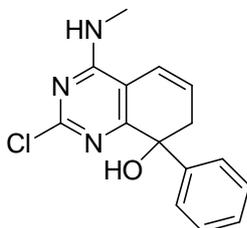


A una solución de la Preparación Alh (0,120 g, 0,182 mmol) en tolueno se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3,0 vol.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con diclorometano (10 ml x 2), se basificó usando NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,045 g, 51 %). CL-EM (M+H)⁺ = 538,2.

15

Preparación AJ

2-cloro-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol

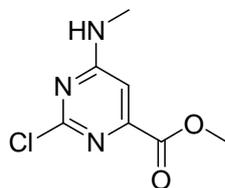


20

Intermedio AJ(1)

2-cloro-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo

25



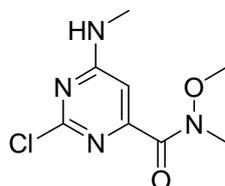
30

A una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (2 g), clorhidrato de metilamina (0,72 g) en CH_2Cl_2 (48 ml) a 0 °C se añadió base de Hunig (3,7 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó en baño de hielo durante 1 h y luego a ta durante 1 h. Se retiró el disolvente a vacío, y el residuo blanco se purificó directamente por Biotage eluyendo con EtOAc al 40-600 %/Hexanos (1000 ml) seguido por CH_2Cl_2 al 90 %/10 % MeOH (4 l) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,8 g). Estas fracciones se reunieron y se evaporaron a vacío. Durante la eliminación del disolvente, se formó un sólido blanco. Varias filtraciones dieron el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,8 g, sólido muy blanco). CL-EM (M+H)⁺ = 202,00

35

Intermedio AJ(2)

2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxamida



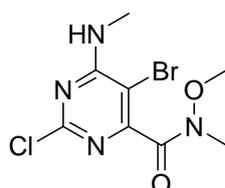
5

A una suspensión de 2-cloro-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,95 g) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,887 g, 19,34 mmol) en THF a -20 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (23,60 ml, 47,2 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición durante un período de 30 min, y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 40 min. La reacción se trató con NH₄Cl saturado y EtOAc, y el producto bruto se purificó por Biotage eluyendo con EtOAc al 40-90 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (786 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 231,01.

15

Intermedio AJ(3)

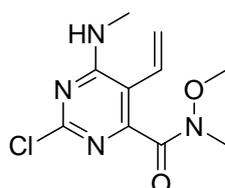
5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxamida



A una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxamida (959 mg) en MeCN (21 ml) se añadió NBS (814 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 8 h. Se retiró el disolvente, y se purificó el residuo por Biotage eluyendo con EtOAc al 50 %-70%/Hexanos (1,2 l) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,1 g). CL-EM (M+H)⁺ = 310,95.

25 Intermedio AJ(4)

2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-carboxamida

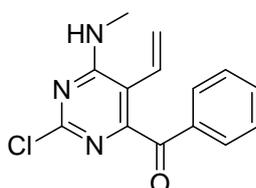


Se calentó a 95 °C durante 12 h una solución de 5-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)pirimidin-4-carboxamida (100 mg), tributil(vinil)estannano (113 mg), tetraquis (23 mg) en tolueno (1,6 ml) y se retiró el disolvente. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 50 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (23 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 257,06.

35

Intermedio AJ(5)

(2-cloro-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-il)(fenil)metanona

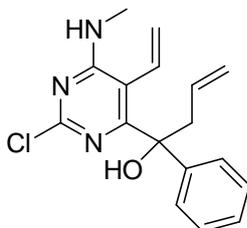


40

A una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metil-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-carboxamida (136 mg) en THF (1,8 ml) a 0 °C se añadió bromuro de fenilmagnesio (solución 1 M en THF, 1,3 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se trató con EtOAc/NH₄Cl saturado, y el producto bruto se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 40 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (87 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 274,03.

Intermedio AJ(6)

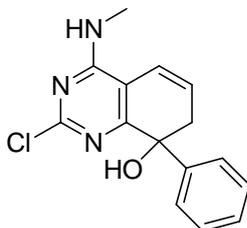
1-(2-cloro-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-il)-1-fenilbut-3-en-1-ol



A una solución de (2-cloro-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-il)(fenil)metanona (142 mg) en THF (2,6 ml) a ta se añadió bromuro de alil magnesio (solución 1,0 M en THF, 1,1 ml) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se trató con EtOAc/NH₄Cl saturado, y el producto bruto se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 30 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (133 mg). CL-EM (M-H₂O+H)⁺ = 298,18.

Preparación AJ

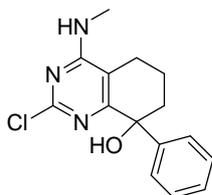
2-cloro-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol



A una solución de 1-(2-cloro-6-(metilamino)-5-vinilpirimidin-4-il)-1-fenilbut-3-en-1-ol (60 mg) en benceno (5 ml) se añadió Grubbs I (16 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h. Se retiró el disolvente, y el residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 40 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (50 mg). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,4 (5H, m), 6,25 (1H, m), 6,07 (1H, m), 5,14 (1H, s ancho), 4,52 (1H, s), 3,10 (3H, d< J = 5,0 Hz), 2,99 (2H, m). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 164,32, 159,38, 158,85, 144,15, 128,24, 128,02, 127,83, 125,51, 117,54, 108,14, 60,51, 38,50, y 28,57. EMAR calculado para C₁₅H₁₅ClN₃O (M+H) 288,0904; encontrado: 288,0899.

Preparación AK

2-cloro-4-(metilamino)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-8-ol

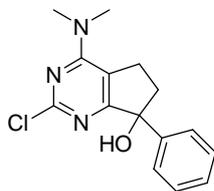


A una solución de 2-cloro-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol (20 mg) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd al 5 %/C (6 mg) y la suspensión resultante se agitó bajo una botella de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (20 mg).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,3 (5H, m), 4,9 (1H, s ancho), 4,02 (1H, s), 3,14 (3H, s ancho), 1,5-2,5 (6H, m) RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) 164,82, 162,72, 158,56, 146,54, 128,02, 127,37, 126,72, 110,92, 74,81, 37,58, 28,61, 21,89, 17,47. EMAR calculado para C₁₅H₁₇ClN₃O (M+H) 290,1060; encontrado: 290,1052.

Preparación AL

2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol



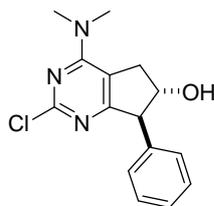
5

Se preparó 2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-7H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol a partir de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo usando las mismas transformaciones que las mostradas en la Preparación AJ/AK con las siguientes diferencias: Intermedio AL(1): se usó dimetilamina en lugar de clorhidrato de metilamina, y se usaron 1,1 equiv de base de Hünig; Intermedio AL(6): se usó bromuro de vinilmagnesio en lugar de bromuro de alilmagnesio. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,3 (5H, m), 3,28 (6H, s), 1,5-3,4 (5H, m). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) 174,66, 161,76, 159,58, 144,61, 128,49, 127,58, 125,35, 113,92, 82,86, 41,07, 39,00, 28,59. EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ (M+H) 290,1060; encontrado: 290,1050.

10

15 *Preparación AM*

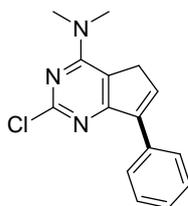
(6S,7S)-2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-6-ol



20

Intermedio AM(1)

2-cloro-N,N-dimetil-7-fenil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina



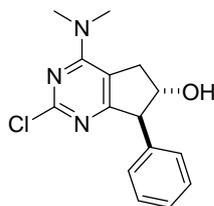
25

A una solución de 2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (85 mg) en i-PrOH (5 ml) se añadió HCl en éter (solución 1 M), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La solución era turbia y viró a solución amarillo transparente al finalizar la reacción. Los disolventes se eliminaron y la mezcla de reacción se trató con EtOAc y NaHCO_3 saturado para dar el compuesto del epígrafe como un sólido color pardusco (50 mg). CL-EM (M-H $_2$ O+H) $^+$ = 272,07.

30

Preparación AM

35 (6S,7S)-2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-6-ol



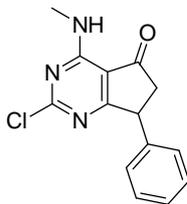
40

A una solución de 2-cloro-N,N-dimetil-7-fenil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (113 mg) en THF (2 ml) a ta se añadió complejo de borano sulfuro de dimetilo en THF (solución 2,0 M, 0,41 ml), y la mezcla de reacción se agitó a

ta durante 5 h. Se añadió cuidadosamente agua (0,50 ml), seguido por H₂O₂ al 30 % (0,50 ml) y NaOH 1 N (1 ml). Se añadieron 5 ml de EtOAc y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. El producto bruto se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 50 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillento (44 mg). CL-EM (M-H₂O+H)⁺ = 290,05.

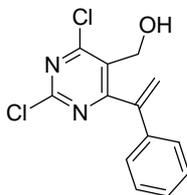
5 Preparación AN

2-cloro-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona



10 Intermedio AN(1)

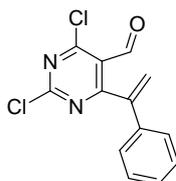
2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-il)metanol



15 Se calentó a 100 °C durante 12 horas una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidin-5-il)metanol (1,1 g), ácido 1-fenilvinilborónico (0,8 g), Tetraquis (0,3 g), carbonato sódico (1,64 g) en tolueno (14 ml) y agua (3 ml). Se añadió agua seguido por acetato de etilo, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (x3) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y luego se filtraron. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por Biotage eluyendo con EtOAc al 10-40 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (325 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 281,02. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,5 (5H, m), 6,01 (1H, s), 5,67 (1H, s), 4,62 (2H, s).

25 Intermedio AN(2)

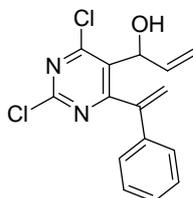
2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-carbaldehído



30 A una solución de 2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-il)metanol (327 mg) en CH₂Cl₂ se añadió PCC (600 mg) y tamices moleculares de 4A (600 mg), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La solución viró a marrón oscuro desde naranja unos pocos minutos después de la adición de PCC. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para dar el compuesto del epígrafe as como un sólido parduzco (209 mg) y se usó directamente para la etapa siguiente.

35 Intermedio AN(3)

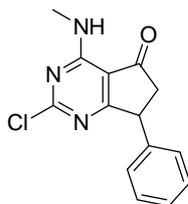
40 1-(2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol



5 A una solución de 2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-carbaldehído (200 mg) en THF (3,6 ml) a -78°C se añadió bromuro de vinilmagnesio (0,79 ml, solución 1 M en THF) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió NH₄Cl saturado, seguido por acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3), y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y luego se filtraron. El filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del epígrafe (156 mg) como un aceite incoloro. El producto bruto se usó directamente para la etapa siguiente.

Preparación AN

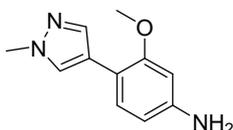
10 2-cloro-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona



15 A una solución de 1-(2,4-dicloro-6-(1-fenilvinil)pirimidin-5-il)prop-2-en-1-ol (20 mg) en CH₂Cl₂ (6,5 ml) se añadió catalizador de Grubbs II (6 mg), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Se retiró el disolvente, y el residuo se disolvió en EtOAc (4 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (5 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una botella de hidrógeno durante 35 min. Se retiró la botella de hidrógeno y se añadió a continuación base de Hunig (23 µl) seguida por metilamina (36 µl, solución 2 M en metanol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y los disolventes se eliminaron. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 35 %/Hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (6,6 mg, 37 % de rendimiento).
 20 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,1-7,4 (5H, m), 4,45 (1H, dd, J = 3,0, 8,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 8,0, 19,5 Hz), 3,20 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 3,0, 19,5 Hz). RMN de ¹³C (125 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 203,12, 186,69, 166,52, 159,93, 139,88 129,16 (2C), 127,73 (2C), 127,59, 110,98, 46,50, 45,48, y 27,53. EMAR calculado para C₁₄H₁₃ClN₃O (M+H) 274,0742; encontrado: 274,0741.

25 *Preparación AO*

3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina

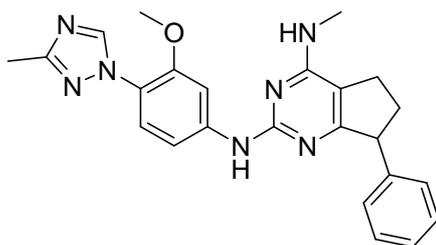


30 Se calentó a reflujo durante la noche una solución en DMF de 1-metil-1H-pirazol-4-ilboronato de dietilo, 4-bromo-3-metoxi nitrobenzo junto con Pd(dppf) y K₂CO₃. El producto obtenido se redujo con Fe en MeOH/cloruro amónico para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 204,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7,84 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,19 (1H, J = 8,2 Hz, d), 6,29 (1H, s), 6,18 (1H, J = 2,0, 8,2 Hz, dd), 5,31 (2H, s ancho), 3,80 (3H, s), 3,75 (3H, s).

Ejemplos

40 *Ejemplo 1*

N₂-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N₄-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

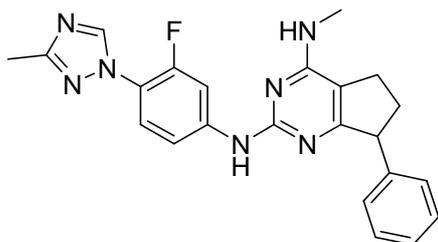


45

Se usó el procedimiento del Ejemplo 74 para combinar la Preparación Ga y 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación D) para proporcionar N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 1). CL-EM (M+H)⁺ = 428,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,95 (1 H, s ancho), 7,72 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,65 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,37 - 7,42 (2 H, m), 7,30 - 7,34 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, J=7,02 Hz), 7,22 (1 H, dd, J=8,85, 2,14 Hz), 4,42 - 4,48 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 2,88 - 2,96 (1 H, m), 2,72 - 2,83 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,12 - 2,21 (1 H, m).

Ejemplo 2

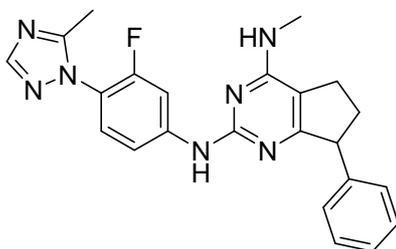
10 N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



15 Se usó el procedimiento del Ejemplo 74 para combinar la Preparación Ga y 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación B) para proporcionar N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 2). CL-EM (M+H)⁺ = 416,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,77 (1 H, s ancho), 7,95 (1 H, dd, J=13,43, 2,14 Hz), 7,77 (1 H, t, J=8,70 Hz), 7,48 (1 H, dd, J=8,85, 1,53 Hz), 7,40 (2 H, t, J=7,48 Hz), 7,33 (1 H, t, J=7,48 Hz), 7,28 (2 H, d, J=7,02 Hz), 4,49 (1 H, dd, J=7,63, 4,58 Hz), 3,18 (3 H, s), 2,88 - 2,98 (1 H, m), 2,77 - 2,86 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,14 - 2,24 (1 H, m).

Ejemplo 3

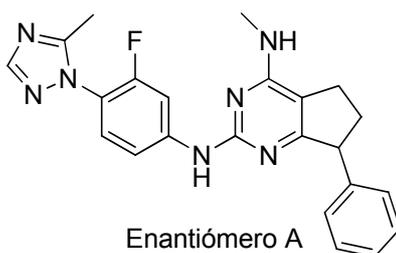
20 N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



25 Se usó el procedimiento del Ejemplo 74 para combinar la Preparación Ga y 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación C) para proporcionar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 3). CL-EM (M+H)⁺ = 416,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,11 (1 H, s), 7,99 (1 H, dd, J=12,51, 1,83 Hz), 7,51 - 7,60 (2 H, m), 7,41 (2 H, t, J=7,48 Hz), 7,31 - 7,36 (1 H, m), 7,28 (2 H, d, J=7,02 Hz), 4,47 - 4,54 (1 H, m), 2,90 - 3,00 (1 H, m), 2,76 - 2,87 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 2,15 - 2,26 (1 H, m).

Ejemplo 3A

35 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



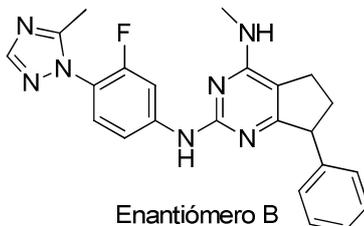
40 El Ejemplo 3 se separó mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μM, EtOH al 30 %/Heptano/DEA al 0,1 %) para dar N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-

5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) como vidrio opaco ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 416,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (1 H, dd, J=13,73, 2,14 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,36 - 7,42 (1 H, m), 7,28 - 7,36 (3 H, m), 7,16 - 7,26 (3 H, m), 4,21 (1 H, t, J=7,78 Hz), 3,07 - 3,13 (3 H, m), 2,78 - 2,88 (1 H, m), 2,59 - 2,76 (2 H, m), 2,35 - 2,41 (3 H, m), 1,99 - 2,13 (1 H, m).

5

Ejemplo 3B

*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



Enantiómero B

10

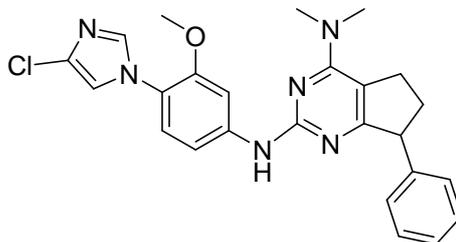
Se preparó el Enantiómero B de *N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina según el *Ejemplo 3A* salvo que éste fue el segundo en eluir de la columna HPLC quiral como vidrio opaco ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 416,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (1 H, dd, J=13,89, 2,29 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,28 - 7,46 (4 H, m), 7,16 - 7,27 (3 H, m), 4,19 (1 H, t, J=7,78 Hz), 3,05 - 3,16 (3 H, m), 2,78 - 2,89 (1 H, m), 2,57 - 2,78 (2 H, m), 2,33 - 2,48 (3 H, m), 1,99 - 2,17 (1 H, m).

15

Ejemplo 4

*N*²-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

20



25

Se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,731 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (163 mg, 0,731 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (180,7 mg, 0,308 mmol, 42,2 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 461,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,12 (1H, s), 7,98 - 8,17 (2H, m), 7,09 - 7,56 (6H, m), 7,01 - 7,09 (1H, m), 4,31 - 4,52 (2H, m), 3,97 (1H, s), 3,81 - 3,89 (2H, m), 3,45 - 3,55 (2H, m), 3,32 - 3,43 (3H, m), 3,16 - 3,29 (2H, m), 2,81 - 3,03 (1H, m), 2,56 - 2,75 (2H, m), 2,07 - 2,32 (2H, m).

30

Ejemplo 4A & 4B

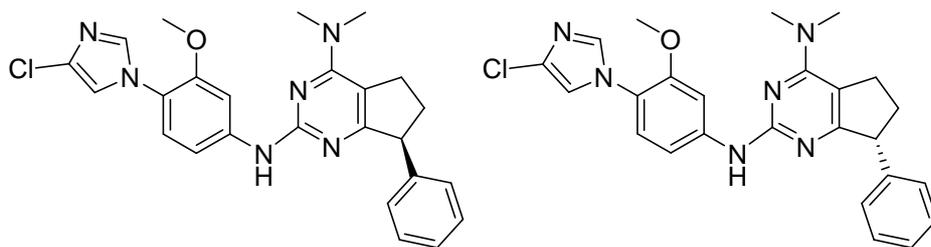
(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

35

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

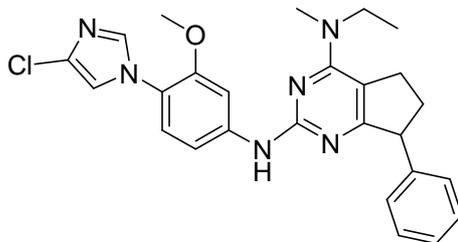
40



Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 4*) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (*Ejemplo 4A*) y el pico B (*Ejemplo 4B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 22 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 5,1 min, *t*_R (pico B) 18,1 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 4A y 4B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 4*).

Ejemplo 5

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



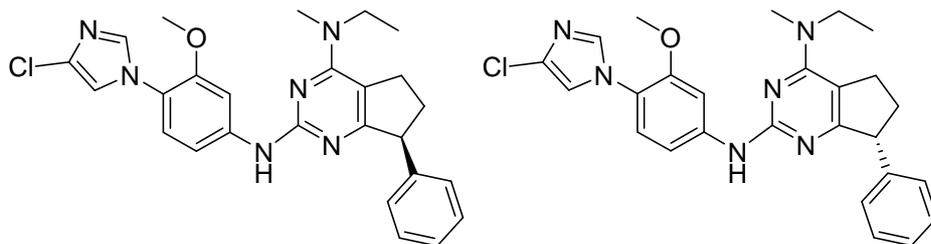
Se añadió 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (160 mg, 0,556 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (124 mg, 0,556 mmol) en THF (1,5 ml) y ácido acético (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (85,3 mg, 0,171 mmol, 30,7 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 475,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 - 7,61 (1 H, m), 7,38 (1 H, s ancho), 7,23 - 7,34 (6 H, m), 7,13 (1 H, d, *J*=8,5 Hz), 7,05 (1 H, s), 4,35 (1 H, dd, *J*=9,3, 4,1 Hz), 3,69 - 3,82 (4 H, m), 3,47 (2 H, s ancho), 3,27 - 3,38 (4 H, m), 3,11 - 3,23 (1 H, m), 2,56 - 2,72 (1 H, m), 2,24 (1 H, ddd, *J*=9,0, 4,4, 4,3 Hz), 1,31 (3 H, t, *J*=7,2 Hz).

Ejemplo 5A y 5B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

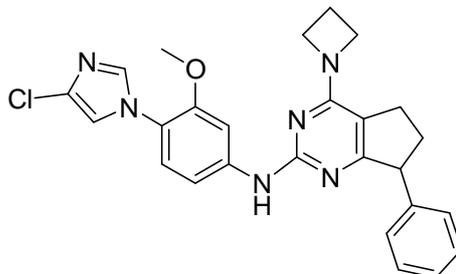


Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 5*) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (*Ejemplo 5A*) y el pico B (*Ejemplo 5B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 22 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de

2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 4,5 min, t_R (pico B) 16,7 min. So se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 5A y 5B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de 1H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 5*).

5 *Ejemplo 6*

4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



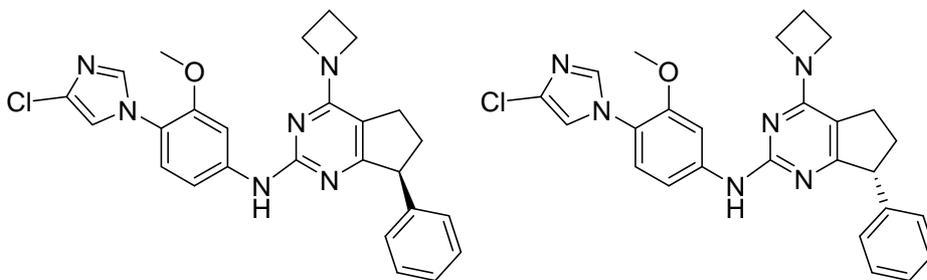
10 Se añadió 4-(azetidín-1-il)-2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (162 mg, 0,567 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (127 mg, 0,567 mmol) en ácido acético (1,000 ml) y THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar 4-(azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, sal TFA (39,2 mg, 0,066 mmol, 11,66 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 473,2. RMN de 1H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,44 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,27 - 7,44 (4H, m), 6,96 - 7,23 (3H, m), 4,64 (3H, s ancho), 4,38 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 3,83 (2H, s), 3,29 - 3,52 (1H, m), 3,11 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 2,98 (1H, s), 2,62 - 2,76 (1H, m), 2,57 (2H, s), 2,14 - 2,38 (2H, m).

20 *Ejemplo 6A y 6B*

(S)-4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

y

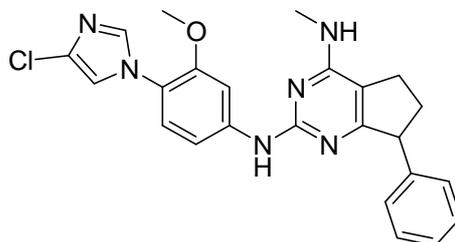
25 (R)-4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



30 Se purificó una mezcla racémica de 4-(azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 6*) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (*Ejemplo 6A*) y el pico B (*Ejemplo 6B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 30 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μ l de solución de 2 mg/ml en metanol/cloroformo 50/50 (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 5,9 min, t_R (pico B) 24,6 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 6A y 6B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de 1H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 6*).

Ejemplo 7

*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5

Una solución de 2-cloro-*N*-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (833 mg, 3,21 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (717,9 mg, 3,21 μ mol) en THF (5,6 ml) y ácido acético (5,6 ml) se calentó a 85 °C en un recipiente de alta presión de 350 ml durante la noche. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, que estaba contaminada con 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina. El material se trituró con metanol, se enfrió en el frigorífico y se filtró. El residuo se lavó con metanol enfriado en el frigorífico y se secó para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina pura (673,5 mg, 47 %) como sólido marrón claro. CL-EM (M+H)⁺ = 446,9. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,16 - 7,24 (3H, m), 6,96 - 7,07 (3H, m), 6,71 (1H, dd, *J*=8,4, 1,7 Hz), 4,50 (1H, s ancho), 4,20 (1H, s), 3,48 (3H, s), 3,11 (3H, d, *J*=4,9 Hz), 2,59 - 2,79 (3H, m), 2,01 - 2,13 (1H, m).

20

Ejemplos 7A y 7B

(*S*)-*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

25

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



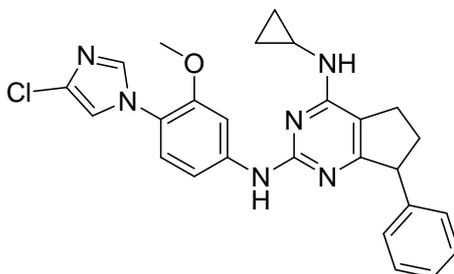
30

Una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (92 mg, 0,206 mmol del *Ejemplo 7*) se purificó usando cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) para proporcionar 28,4 mg de pico A (*Ejemplo 7A*) y 27,4 mg de pico B (*Ejemplo 7B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 40 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 16 min, absorbancia 268 nm, inyección de 1 ml de solución de 15 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 5,0 min, *t*_R (pico B) 12,3 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 7A y 7B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 7*).

40

Ejemplo 8

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



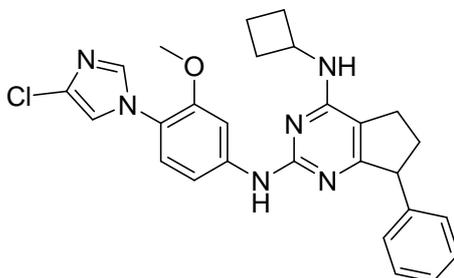
5

A una mezcla de 2-cloro-*N*-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (175 mg, 0,612 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (151 mg, 0,674 mmol) en NMP (2 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (0,046 ml, 0,857 mmol). La mezcla se agitó a 97 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado/agua y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y finalmente se separó. El residuo se purificó por Biotage (12 g, hexanos-EtOAc al 80 %) para dar *N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (200 mg, 0,423 mmol, 69,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 473,10. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (1 H, d, *J*=1,8 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=1,5 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,27 - 7,35 (2 H, m), 7,19 - 7,25 (3 H, m), 6,99 - 7,06 (2 H, m), 6,95 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 4,89 (1 H, s ancho), 4,20 (1 H, t, *J*=8,2 Hz), 3,45 (3 H, s), 2,92 (1 H, td, *J*=6,7, 3,1 Hz), 2,76 - 2,86 (1 H, m), 2,59 - 2,75 (2 H, m), 2,07 - 2,14 (1 H, m), 0,85 - 0,91 (2 H, m), 0,63 - 0,70 (2 H, m).

15

Ejemplo 9

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



25

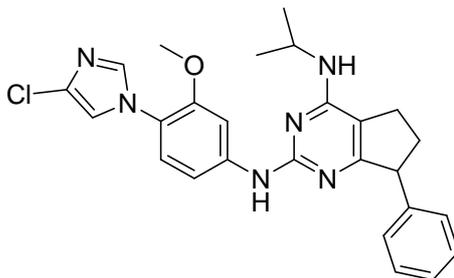
A una mezcla de 2-cloro-*N*-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (165 mg, 0,55 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (135 mg, 0,605 mmol) en NMP (2 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (0,041 ml, 0,771 mmol). La mezcla se agitó a 97 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, 100 ml de EtOAc se añadió, se lavó con NaHCO₃ saturado/agua y agua, se secó sobre Na₂SO₄, y finalmente se separó. El residuo se purificó por Biotage (12 g, hexanos-EtOAc al 80 %) para dar *N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (202 mg, 0,394 mmol, 71,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 487,14. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (1 H, d, *J*=1,8 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=1,2 Hz), 7,28 - 7,33 (2 H, m), 7,18 - 7,24 (3 H, m), 7,13 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, *J*=8,5 Hz), 7,01 (1 H, d, *J*=1,2 Hz), 6,74 (1 H, dd, *J*=8,5, 2,1 Hz), 4,64 - 4,80 (2 H, m), 4,17 - 4,23 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 2,72 - 2,81 (1 H, m), 2,61 - 2,71 (2 H, m), 2,43 - 2,53 (2 H, m), 2,09 (1 H, td, *J*=8,0, 2,3 Hz), 1,92 - 2,04 (2 H, m), 1,70 - 1,88 (2 H, m).

30

35

Ejemplo 10

*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-isopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5

A una solución de 2-cloro-*N*-isopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (154 mg, 0,535 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (114 mg, 0,508 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (0,040 ml, 0,749 mmol). La mezcla se agitó a 94 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, 100 ml de EtOAc se añadió, se lavó con NaHCO₃ saturado/H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, y se separó. El residuo se purificó por Biotage (12 g, hexanos-EtOAc al 100 %) para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-isopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (120 mg, 0,253 mmol, 47,2 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 475,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (1 H, d, *J*=2,1 Hz), 7,51 (1 H, d, *J*=1,5 Hz), 7,31 (2 H, d, *J*=7,3 Hz), 7,22 - 7,25 (2 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, *J*=8,5 Hz), 7,01 (1 H, d, *J*=1,5 Hz), 6,74 (1 H, dd, *J*=8,4, 2,3 Hz), 4,38 - 4,46 (1 H, m), 4,33 (1 H, d, *J*=7,9 Hz), 4,18 - 4,24 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 2,72 - 2,80 (1 H, m), 2,61 - 2,71 (2 H, m), 2,07 - 2,14 (1 H, m), 1,33 (6 H, t, *J*=6,6 Hz).

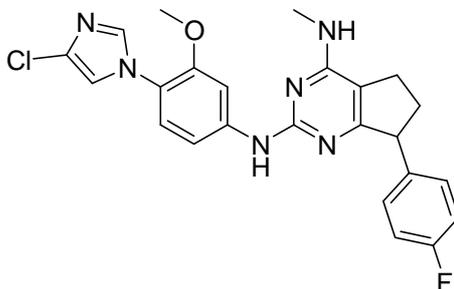
10

15

Ejemplo 11

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

20



Se calentó a 80 °C durante la noche una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (307,5 mg, 1,107 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (248 mg, 1,107 mmol) en THF (3 ml) y ácido acético (3,00 ml). El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trituró con metanol, se enfrió en el frigorífico y se filtró. El precipitado se lavó concienzudamente con metanol y se secó para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (207,9 mg, 0,447 mmol, 40,4 % de rendimiento) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 465,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,18 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,73 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,41 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,07 - 7,18 (2H, m), 6,88 - 7,00 (1H, m), 4,12 - 4,20 (1H, m), 4,04 - 4,12 (1H, s ancho), 3,60 (3H, s), 3,17 (1H, s), 2,96 (3H, d, *J*=4,6 Hz), 2,71 - 2,81 (1H, m), 2,52 - 2,66 (2H, m), 1,83 - 1,96 (1H, m).

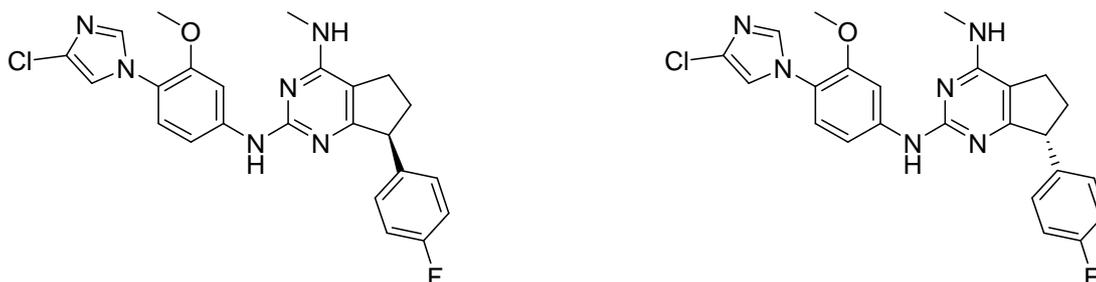
30

Ejemplos 11A y 11B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

40 y

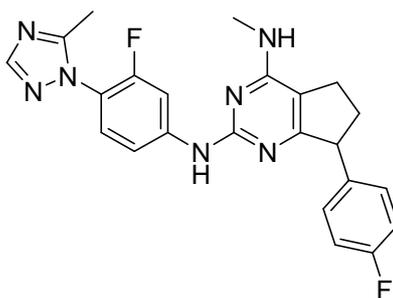
(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5 Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (150 mg, 0,206 mmol del *Ejemplo 11*) usando cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) para proporcionar 74,6 mg de pico A (*Ejemplo 11A*) y 71,7 mg de pico B (*Ejemplo 11B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 12 min, absorbancia 268 nm, inyección de 0,75 ml de solución 15 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,0 min, *t*_R (pico B) 8,6 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 11A y 11B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los
10 enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 11*).

Ejemplo 12

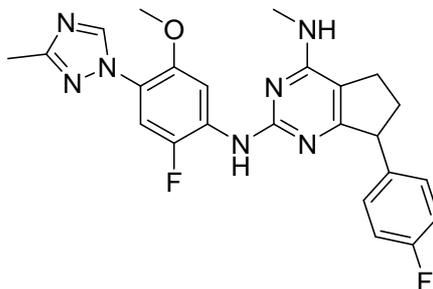
15 *N*²-(3-Fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



20 A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (105,0 mg, 0,378 mmol) y 3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (72,7 mg, 0,378 mmol) en THF (2 ml) se añadió suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (30,2 mg, 0,756 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó de nuevo a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por
25 un sistema de HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*²-(3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA (45,6 mg, 0,069 mmol, 18,25 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 434,0. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 8,86 (1H, s), 7,88 (1H, t, *J*=8,4 Hz), 7,21 - 7,31 (3H, m), 7,19 (1H, d, *J*=8,9 Hz), 7,07 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 4,27 (1H, t, *J*=8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,52 (1H, dd, *J*=8,2, 4,0 Hz), 2,49 (3H, s), 2,38 (1H, d, *J*=7,6 Hz), 2,30 (1H, d, *J*=3,7 Hz), 1,95 -
30 2,07 (1H, m).

Ejemplo 13

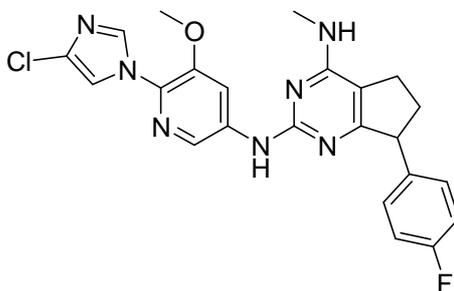
35 *N*²-(2-Fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5 A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (105,0 mg, 0,378 mmol) y 2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (84 mg, 0,378 mmol) en THF (2 ml) se añadió suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (9,07 mg, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó de nuevo a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se
 10 enfrió con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por un sistema de HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*²-(2-fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA (20,2 mg, 0,027 mmol, 7,19 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 464,0. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 9,06 (1H, s), 7,74 (1H, d, *J*=10,4 Hz), 7,19 - 7,28 (3H, m), 7,07 (2H, t, *J*=8,5 Hz), 4,24 (1H, s), 4,00 (3H, s), 3,76 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,40 - 2,54 (1H, m), 2,26 - 2,38 (2H, m), 1,89 - 2,02 (1H, m).

Ejemplo 14

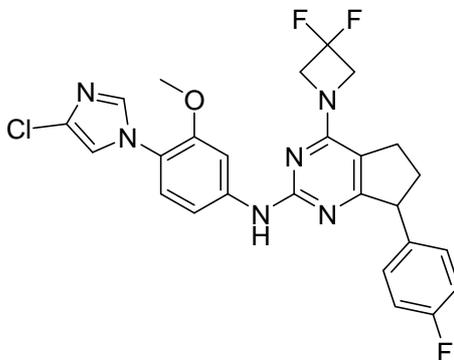
15 *N*²-(6-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



20 A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (165,3 mg, 0,595 mmol) y 6-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (134 mg, 0,595 mmol) en THF (3,5 ml) se añadió suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (28,6 mg, 1,190 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un vial tapado durante 6 h. La reacción se enfrió cuidadosamente con solución acuosa de cloruro amónico y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio
 25 anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por un procedimiento de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar *N*²-(6-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA (26,2 mg, 0,029 mmol, 4,88 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 466,0. RMN de ¹H (500 MHz, metanol-*d*4) δ ppm 8,43 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,55 (1H, s ancho), 7,19 - 7,32 (2H, m), 7,07 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 4,20 - 4,29 (1H, m), 4,06 (3H, s), 3,75 (3H, s), 2,42 - 2,55 (1H, m), 2,21 - 2,39 (2H, m), 1,90 - 2,05 (1H, m).

Ejemplo 15

35 *N*-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

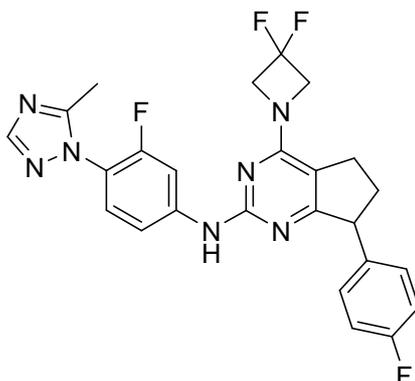


40 Se calentó a 80 °C durante la noche una solución de 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (42,6 mg, 0,125 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (28,0 mg, 0,125 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). El calentamiento se prolongó a 120 °C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina, TFA (11,8 mg, 0,018 mmol, 14,54 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 527,1. RMN de ¹H

(500 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,75 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,40 (1H, dd, $J=8,5, 2,1$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,16 - 7,23 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,02 (2H, t, $J=8,7$ Hz), 4,42 (1H, dd, $J=9,5, 4,9$ Hz), 4,80 (4H, s), 3,85 (3H, s), 3,11 (1H, s), 2,98 (1H, s), 2,67 - 2,79 (1H, m), 2,26 (1H, d).

5 Ejemplo 16

4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



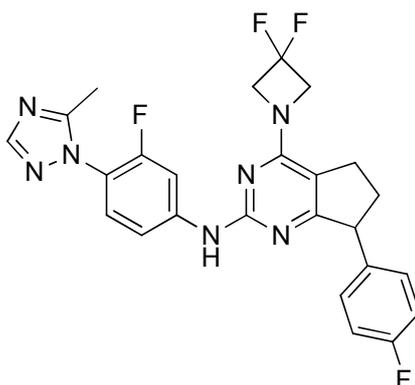
10

A una solución de 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación Ha*) (170 mg, 0,500 mmol) en THF (1498 μl) se añadió 3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (125 mg, 0,650 mmol) y ácido acético (1498 μl). La mezcla resultante se calentó hasta 100 $^\circ\text{C}$ y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa (C18, 30 X 150 mm, MeOH/ H_2O /TFA) para dar 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (racemato) (101,49 mg, 33,27 % de rendimiento) como un sólido beis. CL-EM (M+H)⁺ = 496,1. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,06 - 8,11 (1 H, m), 7,86 (1 H, dd, $J=12,51, 2,14$ Hz), 7,47 - 7,57 (2 H, m), 7,28 - 7,35 (2 H, m), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 4,93 (4 H, t, $J=11,90$ Hz), 4,47 (1 H, t, $J=7,93$ Hz), 3,11 - 3,18 (1 H, m), 2,99 - 3,08 (1 H, m), 2,71 - 2,81 (1 H, m, $J=13,31, 8,91, 8,91, 4,27$ Hz), 2,42 (3 H, s), 2,08 - 2,19 (1 H, m, $J=13,24, 9,04, 6,71, 6,71$ Hz).

20

Ejemplo 16A

25 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



Enantiómero A del Ejemplo 16

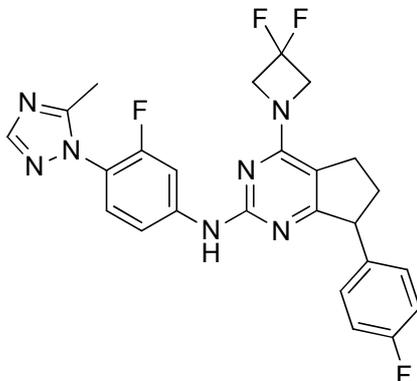
30 Se separó 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 16*) por varias inyecciones sobre SFC quiral (Chiracel OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM , MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/ CO_2) para dar 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 496,1. RMN de ^1H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 - 8,08 (2 H, m), 7,35 - 7,44 (1 H, m), 7,31 (1 H, t, $J=8,70$ Hz), 7,24 (2 H, dd, $J=8,55, 5,49$ Hz), 7,04 (2 H, t, $J=8,70$ Hz), 4,64 (4 H, t, $J=12,05$ Hz), 4,19 (1 H, t, $J=8,24$ Hz), 2,98 - 3,08 (1 H, m), 2,86 - 2,98 (1 H, m), 2,55 - 2,68 (1 H, m, $J=12,86, 8,60, 8,60, 4,12$ Hz), 2,37 (3 H, s), 1,97 - 2,12 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 16A*.

35

Ejemplo 16B

4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Enantiómero B del Ejemplo 16

Se separó 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 16*) por varias inyecciones sobre SFC quiral (Chiracel OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂ para dar 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 496,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 - 8,09 (2 H, m), 7,39 (1 H, dd, J=9,00, 1,98 Hz), 7,32 (1 H, t, J=8,55 Hz), 7,20 - 7,28 (2 H, m), 6,99 - 7,11 (2 H, m), 4,65 (4 H, t, J=12,21 Hz), 4,20 (1 H, t, J=8,24 Hz), 2,99 - 3,09 (1 H, m), 2,88 - 2,99 (1 H, m), 2,56 - 2,71 (1 H, m), 2,31 - 2,46 (3 H, m), 1,98 - 2,15 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 16B*.

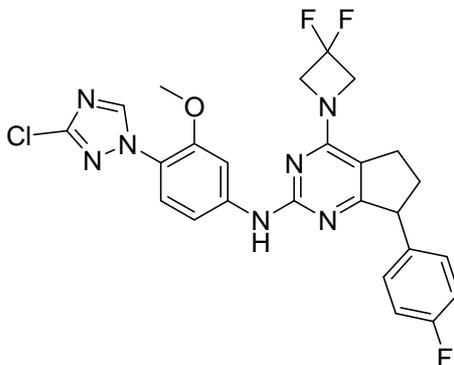
10

15

Ejemplo 17

N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



A una solución de 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación Ha*) (170 mg, 0,500 mmol) y 4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación F*) (146 mg, 0,650 mmol) en THF (1498 μ l) se añadió ácido acético (1498 μ l). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío. Se añadió MeOH al residuo lo cual dio lugar a una suspensión. Esta se filtró para dar un sólido que se recogió en MeOH caliente y se filtró. El filtrado luego se concentró a vacío para dar N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (racemato) (130 mg, 49,22 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 528,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,81 (1 H, s), 7,65 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,29 - 7,36 (2 H, m), 7,11 - 7,21 (3 H, m), 4,87 - 4,88 (4 H, m), 4,47 (1 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,11 - 3,19 (1 H, m), 2,99 - 3,08 (1 H, m), 2,77 (1 H, dddd, J=13,47, 8,96, 4,43, 4,27 Hz), 2,13 (1 H, dc, J=8,89, 6,70 Hz).

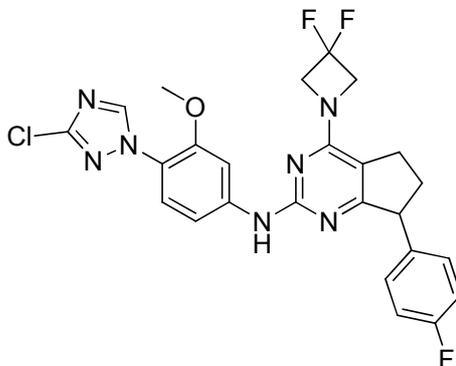
30

35

Ejemplo 17A

N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Enantiómero A del Ejemplo 17

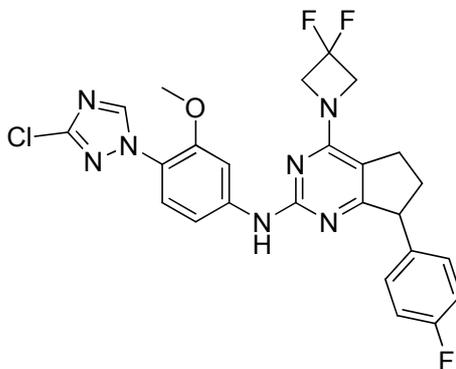
Se separó N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 17) por varias inyecciones sobre SFC quiral (Chiracel AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂ para dar 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como una película amarilla. CL-EM (M+H)⁺ = 528,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (1 H, d, J=1,53 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,35 (1 H, d, J=8,85 Hz), 7,21 - 7,31 (2 H, m), 7,07 - 7,21 (3 H, m), 4,70 (4 H, t, J=12,36 Hz), 4,20 (1 H, t, J=8,24 Hz), 3,63 (3 H, s ancho), 3,01 (1 H, s ancho), 2,80 - 2,95 (1 H, m), 2,53 - 2,63 (1 H, m), 1,93 (1 H, d, J=8,24 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 17A.

15

Ejemplo 17B

N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Enantiómero B del Ejemplo 17

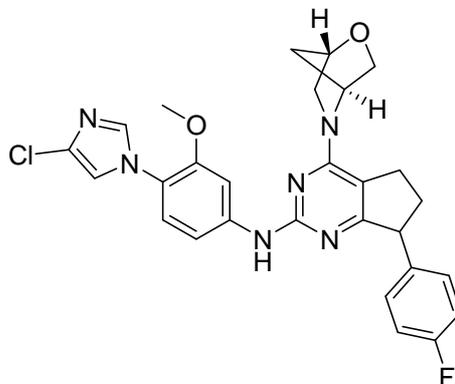
Se separó N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 17) por varias inyecciones sobre SFC quiral (Chiracel AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂ para dar 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como una película amarilla. CL-EM (M+H)⁺ = 528,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 - 8,92 (1 H, m), 8,06 (1 H, s ancho), 7,30 - 7,45 (1 H, m), 7,25 (2 H, d, J=5,49 Hz), 7,05 - 7,19 (3 H, m), 4,57 - 4,80 (4 H, m), 4,20 (1 H, s ancho), 3,63 (3 H, s ancho), 3,00 (1 H, s ancho), 2,82 - 2,94 (1 H, m), 2,53 - 2,61 (1 H, m), 1,91 (1 H, s ancho). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 17B.

30

Ejemplo 18

4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



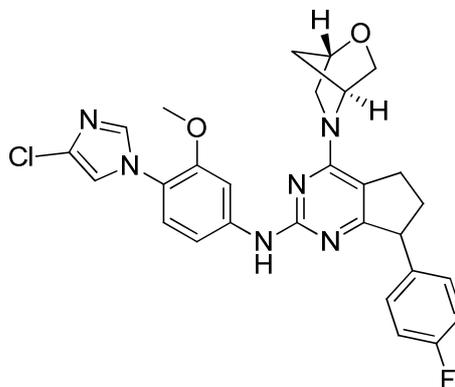
Se combinaron (1S,4S)-5-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptano (*Preparación Hb*) (148 mg, 0,428 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (124 mg, 0,556 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (mezcla de diastereómeros) (106 mg, 0,164 mmol, 38,3 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,1. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 (1 H, s), 7,67 (1 H, s ancho), 7,49 (1 H, s), 7,32 (3 H, d, J=7,93 Hz), 7,19 (2 H, t, J=8,70 Hz), 7,14 (1 H, d, J=2,14 Hz), 5,17 (1 H, s ancho), 4,74 (1 H, s), 4,34 (1 H, s ancho), 3,58 - 3,95 (7 H, m), 2,89 - 3,39 (2 H, m), 2,55 (1 H, s), 1,97 (3 H, s ancho).

15

Ejemplo 18A

4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20

Enantiómero A del *Ejemplo 18*

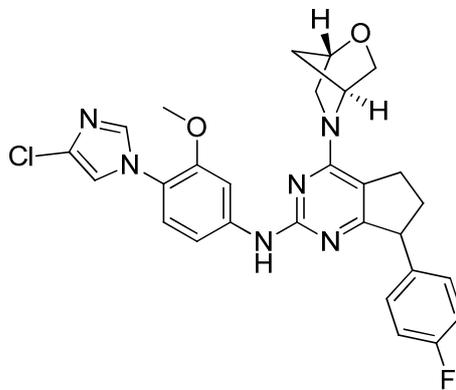
Se separó 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 18*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como un residuo beis. CL-EM (M+H)⁺ = 532,9. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 (1 H, s ancho), 7,67 (1 H, s), 7,18 - 7,30 (3 H, m), 7,11 - 7,18 (1 H, m), 6,96 - 7,09 (3 H, m), 5,14 (1 H, s ancho), 4,72 (1 H, s ancho), 4,18 (1 H, t, J=8,55 Hz), 3,94 - 4,01 (1 H, m), 3,92 (1 H, d, J=6,41 Hz), 3,78 - 3,86 (1 H, m), 3,69 - 3,78 (1 H, m), 3,57 (3 H, s), 3,01 - 3,15 (2 H, m), 2,51 - 2,69 (1 H, m), 1,84 - 2,11 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 18A*.

30

Ejemplo 18B

4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



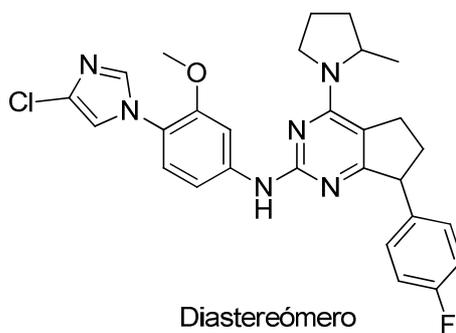
Enantiómero B del Ejemplo 18

Se separó 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 18*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como un residuo beis. CL-EM (M+H)⁺ = 532,9. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,20 - 7,31 (3 H, m), 7,17 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,05 (3 H, t, *J*=8,09 Hz), 5,17 (1 H, s ancho), 4,72 (1 H, s), 4,14 (1 H, t, *J*=8,09 Hz), 3,94 - 4,02 (1 H, m), 3,89 - 3,94 (1 H, m), 3,70 - 3,85 (2 H, m), 3,50 - 3,68 (3 H, m), 3,20 - 3,31 (1 H, m), 2,96 (1 H, ddd, *J*=14,65, 7,78, 7,48 Hz), 2,48 - 2,66 (1 H, m, *J*=13,08, 8,72, 8,72, 4,27 Hz), 1,89 - 2,11 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 18B*.

Ejemplo 19

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20

Diastereómero
1
Racémico

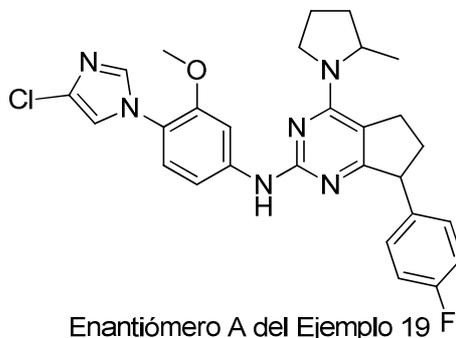
Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinano (*Preparación Hc1*) (159 mg, 0,479 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (139 mg, 0,623 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (racemato, diastereómero 1) (84,37 mg, 0,133 mmol, 27,8 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,41 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,30 - 7,37 (4 H, m), 7,21 - 7,32 (1 H, m), 7,17 (2 H, t, *J*=8,55 Hz), 4,68 (1 H, s ancho), 4,44 (1 H, s ancho), 3,94 - 4,23 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,37 (3 H, s), 3,18 (1 H, s), 2,72 (1 H, s ancho), 2,11 (4 H, s ancho), 1,83 (1 H, s ancho). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 19*.

30

Ejemplo 19A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



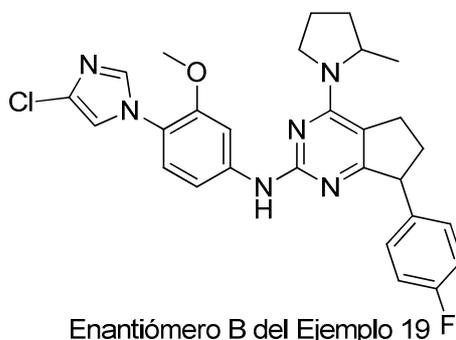
Enantiómero A del Ejemplo 19 F

Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 19*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A, diastereómero 1) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,16 - 7,27 (3 H, m), 7,07 - 7,16 (2 H, m), 7,02 (2 H, t, J=8,85 Hz), 4,54 (1 H, t, J=5,65 Hz), 4,07 (1 H, t, J=8,24 Hz), 3,91 (1 H, dt, J=10,45, 4,08 Hz), 3,68 - 3,79 (1 H, m), 3,54 - 3,68 (3 H, m), 3,15 - 3,28 (1 H, m), 2,96 - 3,13 (1 H, m), 2,45 - 2,58 (1 H, m), 2,02 - 2,18 (2 H, m), 1,95 - 2,02 (1 H, m), 1,85 - 1,95 (1 H, m), 1,67 - 1,81 (1 H, m), 1,27 (3 H, d, J=6,10 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 19A*.

Ejemplo 19B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Enantiómero B del Ejemplo 19 F

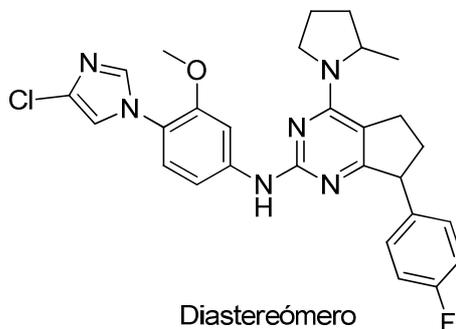
Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 19*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B, diastereómero 1) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,76 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,65 (1 H, d, J=1,22 Hz), 7,15 - 7,23 (3 H, m), 7,06 - 7,14 (2 H, m), 6,96 - 7,05 (2 H, m), 4,48 - 4,57 (1 H, m), 4,05 (1 H, t, J=8,39 Hz), 3,85 - 3,94 (1 H, m), 3,66 - 3,76 (1 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,16 - 3,26 (1 H, m), 2,95 - 3,08 (1 H, m), 2,44 - 2,55 (1 H, m, J=12,78, 8,56, 8,56, 3,97 Hz), 2,01 - 2,14 (2 H, m), 1,94 - 2,01 (1 H, m), 1,85 - 1,94 (1 H, m), 1,68 - 1,77 (1 H, m), 1,26 (3 H, d, J=6,10 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 19B*.

35

Ejemplo 20

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



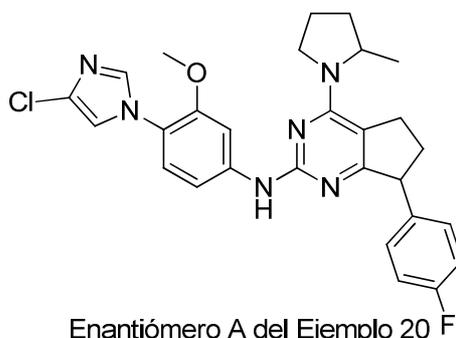
Diastereómero
2
Racémico

Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinan (*Preparación Hc2*) (179 mg, 0,539 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (157 mg, 0,701 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (racemato, diastereómero 2) (99,55 mg, 0,157 mmol, 29,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,41 - 7,60 (1 H, m), 7,40 (1 H, s), 7,30 - 7,37 (3 H, m), 7,21 - 7,29 (1 H, m), 7,16 (2 H, t, J=8,70 Hz), 4,68 (1 H, s ancho), 4,45 (1 H, d, J=7,93 Hz), 4,17 (1 H, s ancho), 4,00 (1 H, s ancho), 3,88 (3 H, s), 3,34 - 3,48 (2 H, m), 3,17 - 3,30 (1 H, m), 2,73 (1 H, s ancho), 2,11 (4 H, s ancho), 1,81 (1 H, s ancho), 1,35 (3 H, d, J=6,41 Hz). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 20*.

Ejemplo 20A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Enantiómero A del Ejemplo 20 F

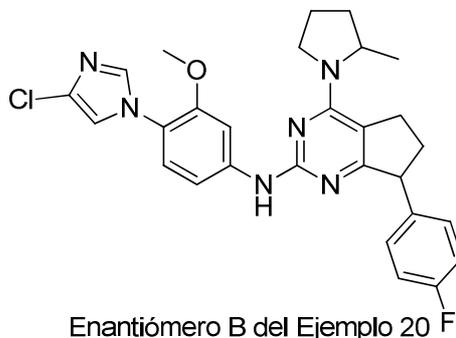
Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 20*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A, diastereómero 2) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,75 (1 H, d, J=1,83 Hz), 7,65 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,14 - 7,22 (3 H, m), 7,05 - 7,14 (2 H, m), 6,96 - 7,05 (2 H, m), 4,55 (1 H, td, J=6,41, 2,44 Hz), 4,10 (1 H, t, J=8,39 Hz), 3,86 - 3,95 (1 H, m), 3,73 (1 H, dt, J=10,15, 7,74 Hz), 3,59 (3 H, s), 3,16 - 3,25 (1 H, m), 3,06 - 3,16 (1 H, m), 2,52 (1 H, dddd, J=12,70, 8,70, 8,51, 3,97 Hz), 2,02 - 2,16 (2 H, m), 1,82 - 2,02 (2 H, m), 1,65 - 1,78 (1 H, m), 1,27 (3 H, d, J=6,10 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 20A*.

35

Ejemplo 20B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5

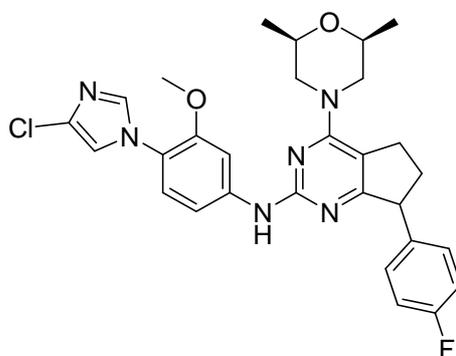


Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 20*) mediante varias inyecciones de SFC quirral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B, diastereómero 2) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 519,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,75 (1 H, s), 7,65 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,14 - 7,21 (3 H, m), 7,05 - 7,14 (2 H, m), 6,96 - 7,04 (2 H, m), 4,49 - 4,58 (1 H, m), 4,10 (1 H, t, *J*=8,55 Hz), 3,84 - 3,93 (1 H, m), 3,69 - 3,78 (1 H, m), 3,55 - 3,61 (3 H, m), 3,15 - 3,24 (1 H, m), 3,05 - 3,15 (1 H, m), 2,52 (1 H, dddd, *J*=12,67, 8,62, 8,47, 4,12 Hz), 2,02 - 2,17 (2 H, m), 1,83 - 2,02 (2 H, m), 1,65 - 1,77 (1 H, m), 1,23 - 1,32 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 20B*.

Ejemplo 21

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



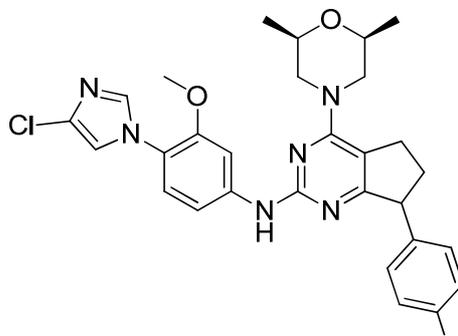
Se combinaron (2S,6R)-4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-2,6-dimetilmorfolina (*Preparación Hd*) (223 mg, 0,616 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (179 mg, 0,801 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (144 mg, 0,217 mmol, 35,2 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 549,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,41 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,28 - 7,38 (4 H, m), 7,09 - 7,20 (3 H, m), 4,62 (2 H, s ancho), 4,45 (1 H, t, *J*=7,93 Hz), 3,83 - 3,89 (3 H, m), 3,69 - 3,80 (2 H, m), 3,25 - 3,30 (1 H, m), 3,13 - 3,23 (1 H, m), 2,94 (2 H, s ancho), 2,75 (1 H, dddd, *J*=13,43, 8,93, 8,77, 4,88 Hz), 2,03 - 2,20 (1 H, m), 1,25 (6 H, d, *J*=6,10 Hz).

30

Ejemplo 21A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5

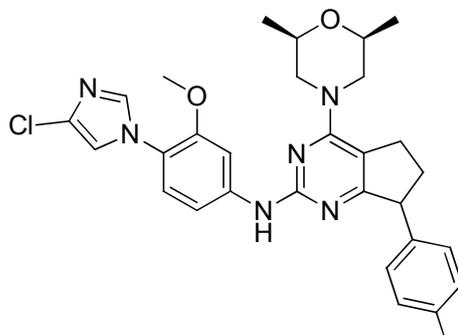
Enantiómero A del Ejemplo 21^F

Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 21) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 549,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,63 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,11 - 7,20 (3 H, m), 7,08 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,96 - 7,03 (2 H, m), 6,92 (1 H, dd, J=8,55, 2,44 Hz), 4,27 - 4,41 (2 H, m), 4,08 (1 H, t, J=8,70 Hz), 3,58 - 3,74 (2 H, m), 3,49 (3 H, s), 2,99 - 3,08 (1 H, m), 2,87 - 2,99 (1 H, m), 2,55 - 2,72 (2 H, m), 2,44 - 2,55 (1 H, m), 1,83 - 1,96 (1 H, m, J=12,70, 8,55, 8,30, 8,30 Hz), 1,17 - 1,22 (6 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 21A.

Ejemplo 21B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20

Enantiómero B del Ejemplo 21^F

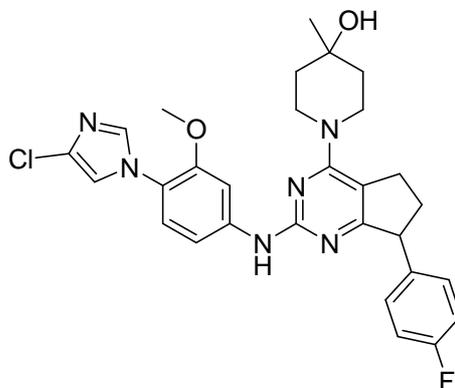
Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 21) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como una cera marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 549,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,63 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,11 - 7,19 (3 H, m), 7,04 - 7,11 (1 H, m), 6,95 - 7,03 (2 H, m), 6,92 (1 H, dd, J=8,39, 2,29 Hz), 4,27 - 4,42 (2 H, m), 4,08 (1 H, t, J=8,70 Hz), 3,59 - 3,73 (2 H, m), 3,49 (3 H, s), 2,98 - 3,08 (1 H, m), 2,88 - 2,98 (1 H, m), 2,55 - 2,70 (2 H, m), 2,43 - 2,55 (1 H, m), 1,79 - 1,97 (1 H, m, J=12,70, 8,55, 8,30, 8,30 Hz), 1,17 - 1,21 (6 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 21B.

35

Ejemplo 22

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol

5



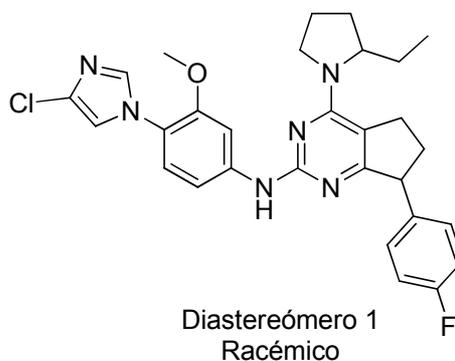
Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol (*Preparación He*) (374 mg, 1,034 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (301 mg, 1,344 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 17* para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol (89 mg, 0,162 mmol, 15,68 % de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 549,3. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,82 (1 H, s), 7,64 (1 H, s ancho), 7,50 (1 H, s), 7,27 - 7,43 (3 H, m), 7,20 (3 H, t, J=8,70 Hz), 7,06 (1 H, dd, J=8,39, 1,68 Hz), 4,36 (3 H, s ancho), 3,73 (3 H, s ancho), 2,98 - 3,26 (3 H, m), 2,59 (1 H, s ancho), 1,88 - 2,06 (1 H, m), 1,62 (4 H, s ancho), 1,25 (2 H, s ancho), 1,19 (3 H, s).

15

Ejemplo 23

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



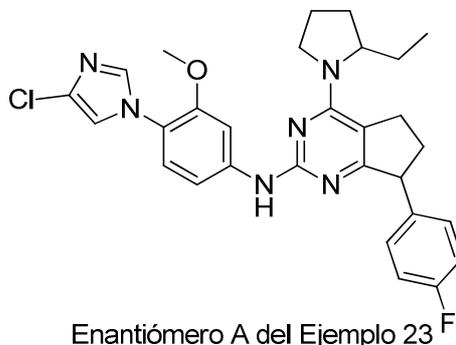
Se combinaron 2-cloro-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación Hf1*) (77 mg, 0,223 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (64,7 mg, 0,289 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (racémico, diastereómero 1) (53,31 mg, 0,082 mmol, 37,0 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (1 H, s ancho), 7,36 - 7,61 (2 H, m), 7,34 (3 H, s ancho), 7,17 (3 H, s ancho), 4,44 (2 H, s ancho), 4,00 (2 H, s ancho), 3,88 (3 H, s ancho), 3,16 - 3,27 (1 H, m), 2,73 (2 H, s ancho), 2,09 (5 H, s ancho), 1,32 (2 H, s ancho), 0,93 (3 H, s ancho). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 23*.

30

Ejemplo 23A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 23*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 - 7,70 (2 H, m), 7,17 - 7,26 (4 H, m), 7,14 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,98 - 7,07 (2 H, m), 4,26 - 4,36 (1 H, m), 4,09 (1 H, t, J=8,24 Hz), 3,83 - 3,92 (1 H, m), 3,70 - 3,79 (1 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,15 - 3,25 (1 H, m), 3,04 (1 H, ddd, J=14,80, 7,63, 7,48 Hz), 2,48 - 2,60 (1 H, m, J=12,86, 8,60, 8,60, 4,12 Hz), 1,76 - 2,12 (6 H, m), 1,40 - 1,53 (1 H, m), 0,94 - 1,00 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 23A*.

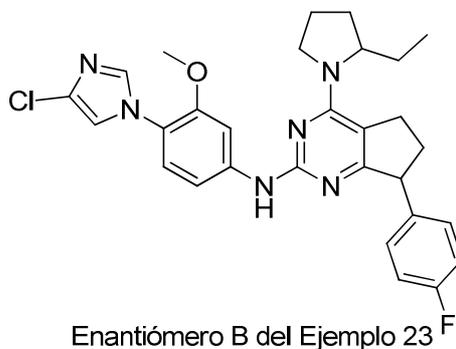
10

15

Ejemplo 23B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 23*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 - 7,70 (2 H, m), 7,18 - 7,27 (4 H, m), 7,14 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,03 (2 H, t, J=8,70 Hz), 4,31 (1 H, s ancho), 4,04 - 4,13 (1 H, m), 3,81 - 3,91 (1 H, m), 3,70 - 3,80 (1 H, m), 3,63 (3 H, s), 3,16 - 3,26 (1 H, m), 3,05 (1 H, ddd, J=14,65, 7,78, 7,48 Hz), 2,54 (1 H, dddd, J=12,78, 8,70, 8,58, 4,12 Hz), 1,76 - 2,14 (6 H, m), 1,41 - 1,54 (1 H, m), 0,97 (3 H, t, J=7,32 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 23B*.

25

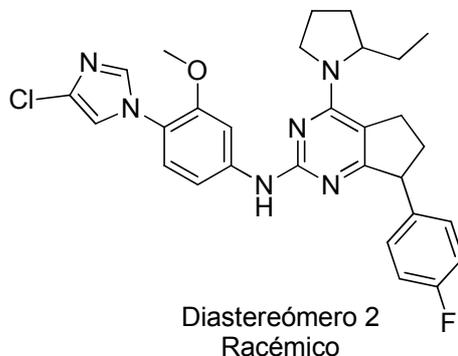
30

35

Ejemplo 24

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



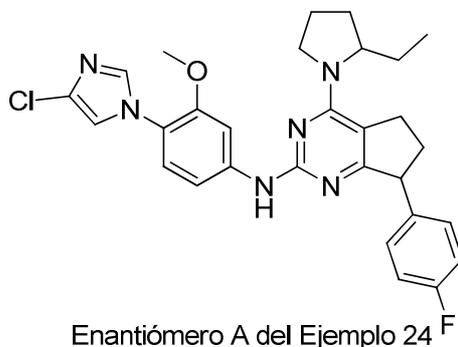
Se combinaron 2-cloro-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación Hf2*) (80 mg, 0,231 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (67,3 mg, 0,301 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (racémico, diastereómero 2) (39,54 mg, 0,061 mmol, 26,4 % de rendimiento) como un sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,78 (1 H, s), 7,28 - 7,44 (5 H, m), 7,17 (3 H, t, J=8,09 Hz), 4,46 (2 H, s ancho), 4,00 (2 H, s ancho), 3,88 (3 H, s), 3,37 (1 H, s ancho), 2,73 (2 H, s ancho), 2,09 (6 H, d, J=4,27 Hz), 1,27 - 1,73 (1 H, m), 0,87 (3 H, s ancho). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 24*.

15

Ejemplo 24A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



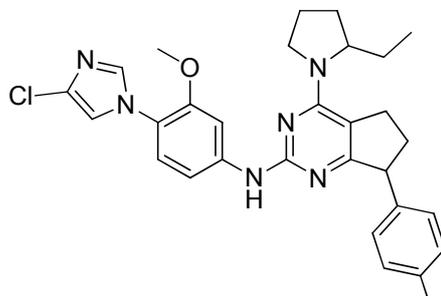
Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 24*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,58 - 7,71 (2 H, m), 7,16 - 7,26 (4 H, m), 7,10 - 7,16 (1 H, m), 6,97 - 7,08 (2 H, m), 4,29 - 4,39 (1 H, m), 4,14 (1 H, t, J=8,39 Hz), 3,82 - 3,93 (1 H, m), 3,72 - 3,82 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,17 - 3,26 (1 H, m), 3,12 (1 H, ddd, J=14,80, 7,63, 7,48 Hz), 2,56 (1 H, dddd, J=12,70, 8,70, 8,51, 3,97 Hz), 1,79 - 2,09 (6 H, m), 1,40 - 1,56 (1 H, m), 0,97 (3 H, t, J=7,32 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 24A*.

30

Ejemplo 24B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Enantiómero B del Ejemplo 24

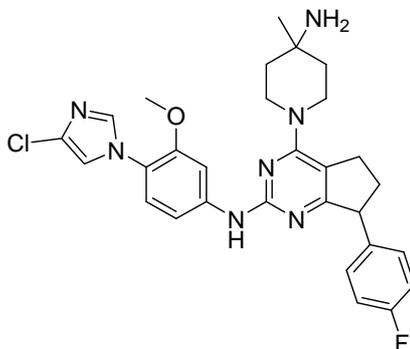
Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 24*) mediante varias inyecciones de SFC quirral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 533,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,59 - 7,70 (2 H, m), 7,16 - 7,27 (4 H, m), 7,11 - 7,16 (1 H, m), 7,03 (2 H, t, J=8,70 Hz), 4,29 - 4,37 (1 H, m), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 3,83 - 3,92 (1 H, m), 3,73 - 3,81 (1 H, m), 3,61 (3 H, s), 3,16 - 3,27 (1 H, m), 3,06 - 3,16 (1 H, m), 2,50 - 2,61 (1 H, m, J=12,74, 8,58, 8,58, 3,97 Hz), 1,80 - 2,10 (6 H, m), 1,42 - 1,55 (1 H, m), 0,97 (3 H, t, J=7,48 Hz). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 24B*.

15

Ejemplo 25

4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (*Preparación Hg*) (363 mg, 0,787 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (229 mg, 1,024 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar 4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (66,5 mg, 0,100 mmol, 12,76 % de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 548,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,68 (1 H, s), 7,20 - 7,27 (3 H, m), 7,17 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,00 - 7,09 (3 H, m), 4,15 - 4,33 (4 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,44 - 3,56 (2 H, m), 3,02 - 3,21 (2 H, m), 2,61 (1 H, dd, J=8,55, 4,27 Hz), 2,01 (1 H, dd, J=12,51, 8,24 Hz), 1,81 - 1,91 (4 H, m), 1,38 - 1,48 (2 H, m).

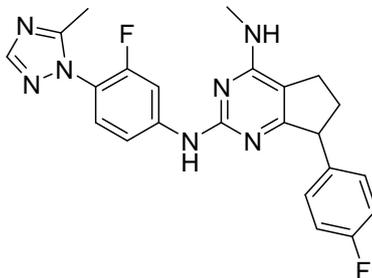
25

30

Ejemplo 26

*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

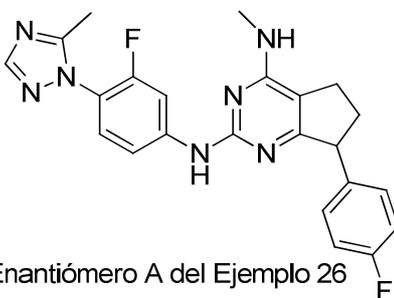
5



A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (*Preparación Hh*) (144 mg, 0,518 mmol) en dioxano (2469 μ l) se añadió 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (100 mg, 0,518 mmol), tris(dibencilidena)acetona) dipaladio(0) (23,74 mg, 0,026 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (30,0 mg, 0,052 mmol), Na₂CO₃ (82 mg, 0,778 mmol) y agua (494 μ l). La mezcla resultante se calentó hasta 110 °C y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó entonces con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío. Purificación por HLC preparativa (C18, 50 X 250 mm, MeOH/H₂O/TFA) dio *N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (170 mg, 0,311 mmol, 59,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 434,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, *J*=12,51, 2,14 Hz), 7,48 - 7,59 (2 H, m), 7,26 - 7,33 (2 H, m), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 4,46 - 4,54 (1 H, m), 3,17 (3 H, s), 2,87 - 2,97 (1 H, m), 2,74 - 2,85 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,09 - 2,21 (1 H, m).

Ejemplo 26A

*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



Enantiómero A del Ejemplo 26

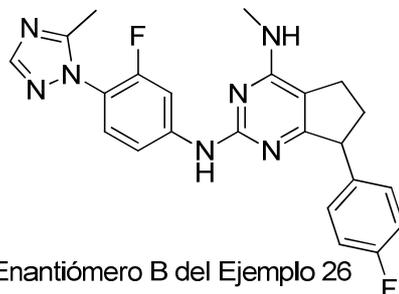
Se separó *N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 26*) mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μ M, EtOH/Heptano) para dar *N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (primero en eluir, enantiómero A) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 434,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,03 - 8,13 (2 H, m), 7,41 - 7,47 (2 H, m), 7,23 - 7,30 (2 H, m), 7,04 - 7,14 (2 H, m), 4,33 (1 H, t, *J*=7,93 Hz), 3,12 (3 H, s), 2,81 - 2,92 (1 H, m), 2,67 - 2,81 (2 H, m), 2,40 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 26A*.

35

Ejemplo 26B

N^2 -(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5



Enantiómero B del Ejemplo 26

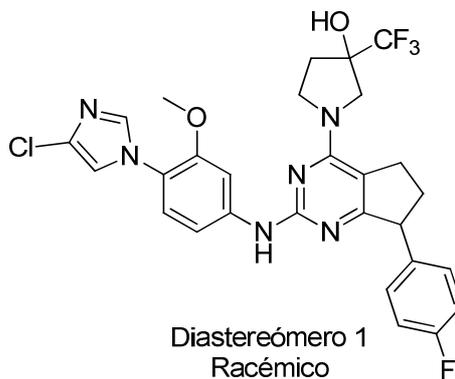
Se separó N^2 -(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 26) mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μ M, EtOH/Heptano) para dar N^2 -(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (segundo en eluir, enantiómero B) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 434,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,03 - 8,10 (2 H, m), 7,43 - 7,48 (2 H, m), 7,24 - 7,30 (2 H, m), 7,06 - 7,14 (2 H, m), 4,37 (1 H, t, J=7,78 Hz), 3,14 (3 H, s), 2,83 - 2,92 (1 H, m), 2,69 - 2,80 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,05 - 2,16 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 26B.

10

15

Ejemplo 27

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

Diastereómero 1
Racémico

20

Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (Preparación Hi) (245 mg, 0,610 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (177 mg, 0,793 mmol) y se purificó según el Ejemplo 16 para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol, TFA (primero en eluir, diastereómero A) (51,4 mg, 0,073 mmol) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 589,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,17 - 7,26 (3 H, m), 7,14 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,04 (2 H, t, J=8,70 Hz), 6,91 (1 H, d, J=8,55 Hz), 4,14 (2 H, t, J=8,85 Hz), 3,93 - 4,06 (3 H, m), 3,58 - 3,68 (3 H, m), 3,21 - 3,31 (1 H, m), 3,09 - 3,21 (1 H, m), 2,51 - 2,63 (1 H, m), 2,28 - 2,41 (1 H, m), 2,16 (1 H, dd, J=12,82, 6,41 Hz), 1,95 (1 H, dc, J=12,82, 8,55 Hz). No se determinó la estereoquímica relativa del Ejemplo 27.

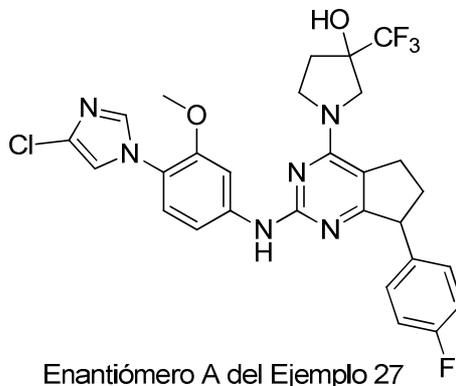
25

30

Ejemplo 27A

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

5

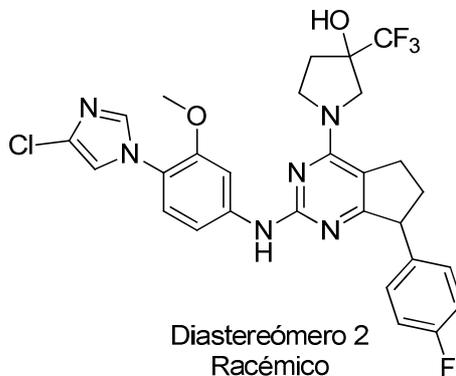


Se separó 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (*Ejemplo 12*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (primero en eluir, enantiómero A) (11,34 mg, 0,019 mmol) como un vidrio opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 589,1. No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 27A*.

10

15 *Ejemplo 28*

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol



20

Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (*Preparación Hi*) (245 mg, 0,610 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (177 mg, 0,793 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol, TFA (segundo en eluir, diastereómero 2) (51,1 mg, 0,073 mmol) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 589,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (1 H, d, *J*=1,83 Hz), 7,68 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,19 - 7,27 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,04 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 6,95 (1 H, dd, *J*=8,55, 2,14 Hz), 4,10 - 4,21 (2 H, m), 3,95 - 4,04 (3 H, m), 3,61 - 3,69 (3 H, m), 3,27 - 3,32 (1 H, m), 3,08 - 3,20 (1 H, m), 2,57 (1 H, dddd, *J*=13,16, 8,74, 8,62, 4,58 Hz), 2,37 (1 H, dt, *J*=12,89, 9,88 Hz), 2,18 (1 H, dd, *J*=12,82, 6,41 Hz), 1,93 - 2,05 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 28*.

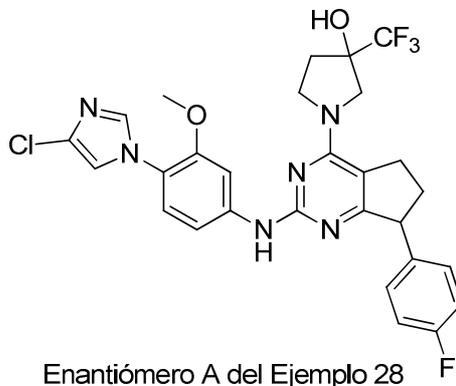
25

30

Ejemplo 28A

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

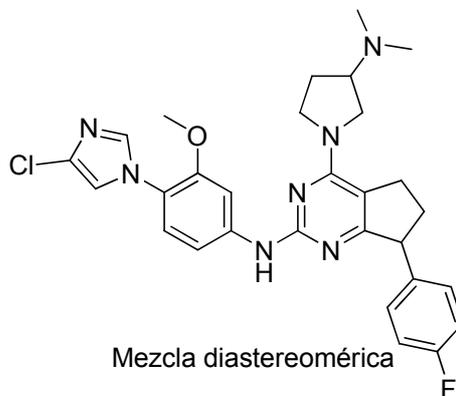
5



Se separó 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (*Ejemplo 28*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 45 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol (primero en eluir, enantiómero A) (17,18 g, 29,2 mmol) como un vidrio opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 589,1. No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 28A*.

15 *Ejemplo 29*

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



20

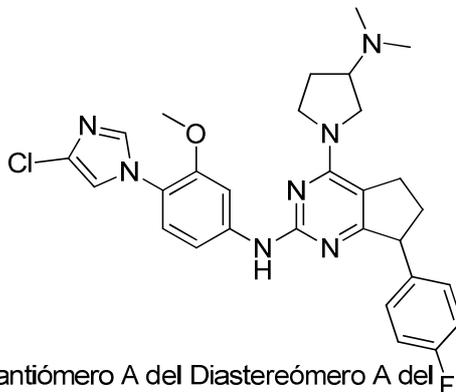
Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (*Preparación Hj*) (109 mg, 0,302 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (67,6 mg, 0,302 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (88 mg, 0,133 mmol, 44,0 % de rendimiento) como un vidrio color castaño fragmentado. CL-EM (M+H)⁺ = 548,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (1 H, s), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,29 - 7,36 (3 H, m), 7,24 - 7,29 (1 H, m), 7,11 - 7,19 (2 H, m), 4,39 - 4,51 (2 H, m), 4,28 (1 H, s ancho), 4,05 - 4,17 (2 H, m), 4,00 (1 H, d, *J*=2,44 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,22 - 3,47 (2 H, m), 3,02 (3 H, s), 2,76 (1 H, s ancho), 2,60 (1 H, s ancho), 2,39 (1 H, s ancho), 2,13 (1 H, s ancho).

30

Ejemplo 29A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Enantiómero A del Diastereómero A del Ejemplo 29

Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 29) primero mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, EtOH al 30 %/Heptano) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, diastereómero A) que se separó entonces mediante varias inyecciones de SFC quiral (IB 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 30 %:MeCN 50:50/(DEA al 0,1 %)CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 548,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,67 (1 H, d, J=1,22 Hz), 7,18 - 7,26 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,00 - 7,10 (3 H, m), 4,00 - 4,16 (3 H, m), 3,69 - 3,80 (1 H, m), 3,58 - 3,66 (3 H, m), 3,52 (1 H, t, J=9,31 Hz), 3,26 - 3,31 (1 H, m), 3,06 - 3,17 (1 H, m), 2,83 - 2,94 (1 H, m), 2,49 - 2,61 (1 H, m, J=13,08, 8,64, 8,64, 4,43 Hz), 2,35 (6 H, s), 2,21 - 2,30 (1 H, m), 1,83 - 2,03 (2 H, m), 1,33 - 1,41 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del Ejemplo 29A.

10

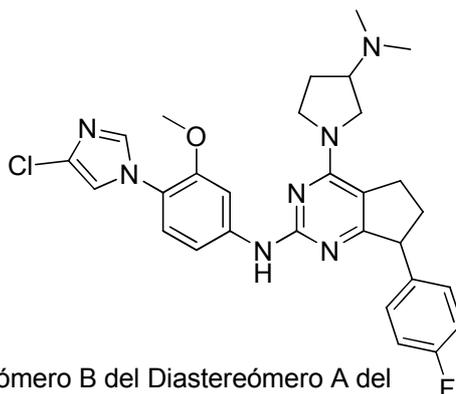
15

20

Ejemplo 29B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

25



Enantiómero B del Diastereómero A del Ejemplo 29

Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 29) primero mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, EtOH al 30 %/Heptano) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, diastereómero A) que se separó entonces mediante varias inyecciones de SFC quiral (IB 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH: MeCN al 35 % 50 :50/(DEA al 0,1 %)CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 548,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,85 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,67 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,17 - 7,24 (3 H, m), 7,12 - 7,17 (1 H, m), 6,99 - 7,08 (3 H, m), 3,99 - 4,18 (3 H, m), 3,68 - 3,79 (1 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,48 - 3,56 (1 H, m), 3,21 - 3,30 (1 H, m), 3,10 - 3,21 (1 H, m), 2,81 - 2,94 (1 H, m), 2,49 - 2,62 (1 H, m),

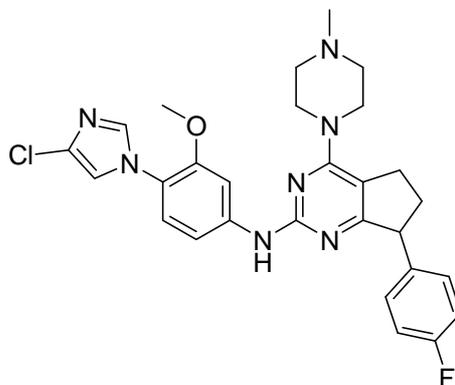
30

35

2,36 (6 H, s), 2,21 - 2,31 (1 H, m), 1,82 - 1,99 (2 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 29B*.

Ejemplo 30

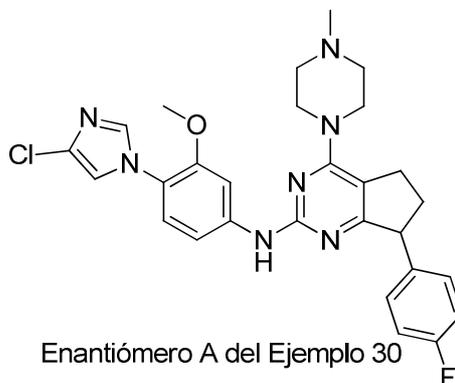
- 5 *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



- 10 Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidina (*Preparación Hk*) (109 mg, 0,314 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (70,3 mg, 0,314 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (104 mg, 0,160 mmol, 51,1 % de rendimiento) como un vidrio color castaño fragmentado. CL-EM (M+H)⁺ = 534,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,26 - 7,36 (4 H, m), 7,08 - 7,16 (3 H, m), 4,41 (1 H, t, *J*=8,09 Hz), 3,73 (3 H, s), 3,37 - 3,63 (7 H, m), 3,09 - 3,28 (3 H, m), 2,97 - 3,03 (3 H, m), 2,67 - 2,79 (1 H, m), 2,05 - 2,20 (1 H, m).

Ejemplo 30A

- 20 *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



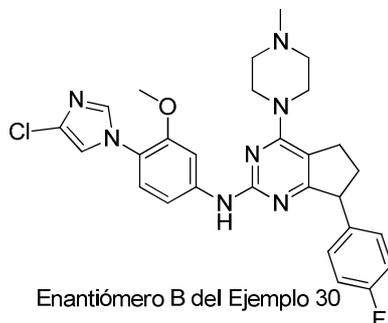
- 25 Se separó *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 30*) mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10μM, EtOH al 30 %/Heptano) para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (primero en eluir, enantiómero A) (21,6 mg, 0,033 mmol) como un vidrio color castaño fragmentado. CL-EM (M+H)⁺ = 534,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,77 (1 H, s ancho), 7,69 (1 H, s), 7,23 - 7,31 (3 H, m), 7,21 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 6,99 - 7,15 (3 H, m), 4,27 (1 H, t, *J*=8,39 Hz), 3,61 - 3,78 (1 H, m), 3,56 (3 H, s), 3,38 - 3,53 (3 H, m), 3,23 - 3,38 (5 H, m), 3,03 - 3,21 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,67 (1 H, dt, *J*=8,47, 4,16 Hz), 1,99 - 2,13 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 30A*.

35

Ejemplo 30B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 30*) mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μ M, EtOH al 30 %/Heptano) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (segundo en eluir, enantiómero B) (21,6 mg, 0,033 mmol) como un vidrio color castaño en fragmento. CL-EM (M+H)⁺ = 534,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,68 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,16 - 7,21 (1 H, m), 7,00 - 7,11 (3 H, m), 4,24 (1 H, t, J=8,55 Hz), 3,57 - 3,70 (1 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,46 (3 H, s ancho), 3,27 - 3,36 (5 H, m), 3,02 - 3,18 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,60 - 2,72 (1 H, m), 2,00 - 2,10 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 30B*.

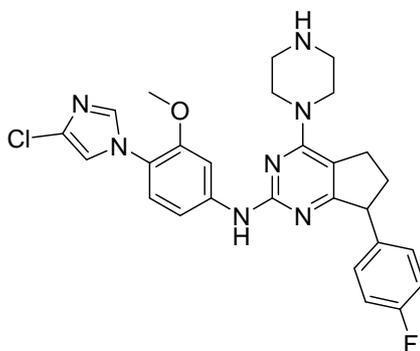
10

15

Ejemplo 31

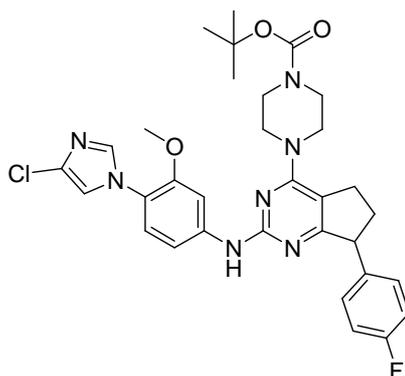
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



25 Intermedio 31-1

4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



30

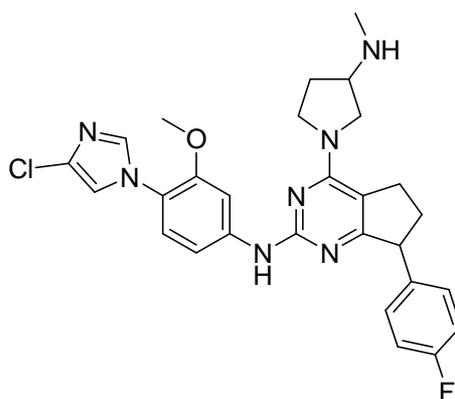
Se combinaron 4-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Preparación H1*) (117 mg, 0,270 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (60,4 mg, 0,270 mmol) según el *Ejemplo 26* para dar 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (104 mg, 0,168 mmol, 62,1 % de rendimiento) bruto sin purificación. CL-EM (M+H)⁺ = 620,4.

Ejemplo 31

A una solución de 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Intermedio 31-1*) (167 mg, 0,270 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (500 μ l, 6,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla luego se concentró a vacío. Purificación por HPLC preparativa (Waters Sunfire C18, 50 X 250 mm, MeOH/H₂O/TFA) dio N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (39 mg, 0,062 mmol, 22,78 % de rendimiento) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 520,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (1 H, s ancho), 7,28 - 7,46 (5 H, m), 7,08 - 7,21 (3 H, m), 4,41 - 4,53 (1 H, m), 4,18 - 4,28 (4 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,44 (5 H, d, J=4,27 Hz), 3,24 - 3,31 (1 H, m), 3,12 - 3,23 (1 H, m), 2,69 - 2,82 (1 H, m), 2,06 - 2,22 (1 H, m).

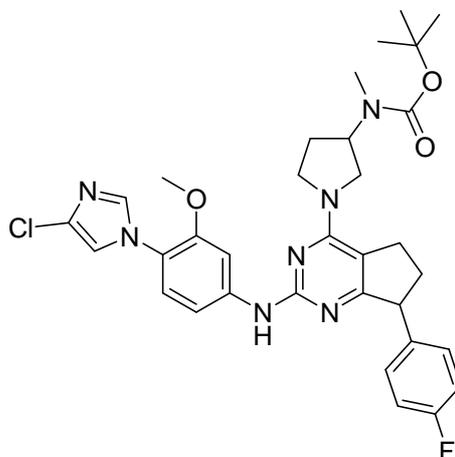
Ejemplo 32

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



Intermedio 32-1

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo



Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (*Preparación Hm*) (148 mg, 0,331 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (74,1 mg, 0,331 mmol) según el *Ejemplo 26* para dar el 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo bruto (104 mg,

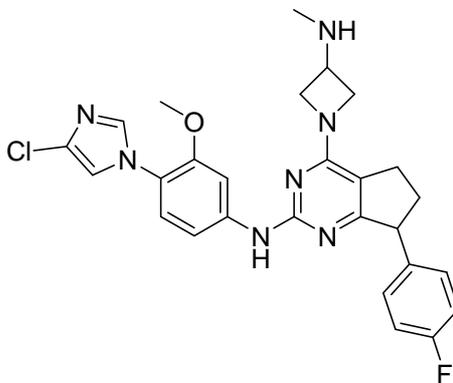
0,164 mmol, 49,5 % de rendimiento) que se usó sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 634,4.

Ejemplo 32

5 Se desprotegió 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (Intermedio 32-1) (210 mg, 0,331 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 31* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (50 mg, 0,077 mmol, 23,31 % de rendimiento) como un aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 534,4. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,43 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,29 - 7,35 (3 H, m), 7,24 (1 H, dt, J=8,62, 2,25 Hz), 7,16 (2 H, t, J=8,09 Hz), 4,47 (1 H, s ancho), 4,23 - 4,35 (1 H, m), 4,12 (3 H, s ancho), 4,02 (1 H, s ancho), 3,84 - 3,91 (3 H, m), 3,18 - 3,49 (2 H, m), 2,84 (3 H, s), 2,68 - 2,81 (1 H, m), 2,56 (1 H, s ancho), 2,35 (1 H, s ancho), 2,07 - 2,22 (1 H, m).

Ejemplo 33

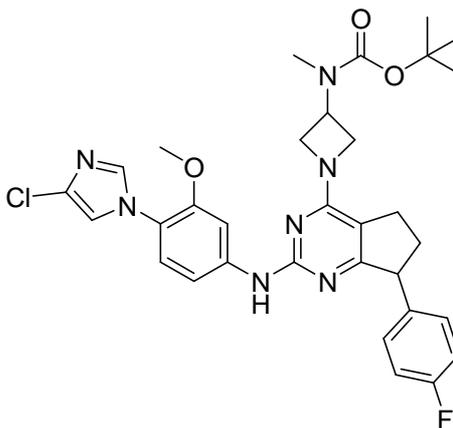
15 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin-2-amina



20

Intermedio 33-1

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo



25

30 Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (*Preparación Hn*) (147 mg, 0,340 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (76 mg, 0,340 mmol) según el *Ejemplo 26* para dar el 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo bruto (104 mg, 0,168 mmol, 49,4 % de rendimiento) que se usó sin purificación posterior. CL-EM (M+H)⁺ = 620,4.

Ejemplo 33

35 Se desprotegió 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (*Intermedio 33-1*) (211 mg, 0,340 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 31* para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)azetidín-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (126 mg, 0,199 mmol, 58,5 % de rendimiento) como un aceite

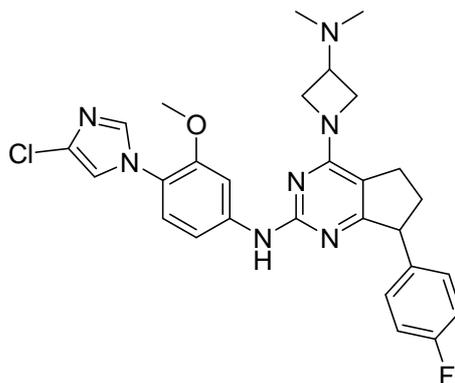
ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 520,4. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,31 - 7,40 (2 H, m), 7,26 - 7,31 (2 H, m), 7,09 - 7,20 (3 H, m), 4,64 (2 H, s ancho), 4,46 (1 H, t, J=7,93 Hz), 4,21 - 4,36 (1 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,37 (2 H, s), 3,11 - 3,21 (1 H, m), 3,04 (1 H, t, J=14,95 Hz), 2,80 - 2,84 (3 H, m), 2,68 - 2,80 (1 H, m), 2,14 (1 H, dddd, J=13,28, 8,85, 6,56, 6,41 Hz).

5

Ejemplo 34

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-2-amina

10



Se combinaron 1-(2-cloro-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-4-il)-*N,N*-dimetilazetidín-3-amina (*Preparación Ho*) (146 mg, 0,421 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (94 mg, 0,421 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-2-amina, TFA (104 mg, 0,160 mmol, 38,1 % de rendimiento) como una goma ligeramente marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 534,4. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,48 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,39 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,35 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,29 - 7,33 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 7,11 - 7,18 (2 H, m), 4,83 (4 H, s ancho), 4,43 - 4,51 (1 H, m), 4,30 - 4,37 (1 H, m), 3,88 (3 H, s), 3,12 - 3,22 (1 H, m), 3,04 (1 H, d, J=6,10 Hz), 2,99 (6 H, s), 2,72 - 2,84 (1 H, m, J=13,47, 8,98, 8,98, 4,58 Hz), 2,14 (1 H, dddd, J=13,16, 8,96, 6,56, 6,41 Hz).

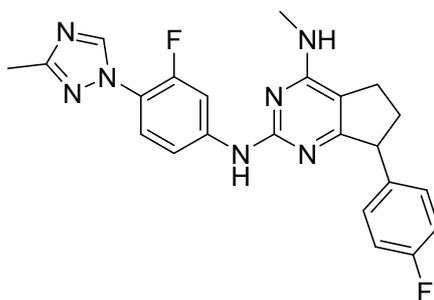
15

20

Ejemplo 35

*N*²-(3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-2,4-diamina

25



30

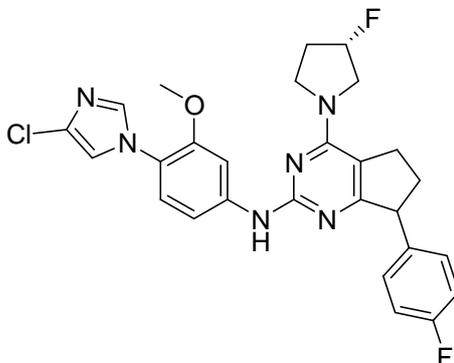
Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-4-amina (*Preparación Hh*) (164 mg, 0,591 mmol) y 3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación B*) (113 mg, 0,591 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*²-(3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidín-2,4-diamina, TFA (104 mg, 0,190 mmol, 32,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 434,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,75 (1 H, d, J=2,44 Hz), 7,94 (1 H, dd, J=13,28, 2,29 Hz), 7,79 (1 H, t, J=8,70 Hz), 7,48 (1 H, dt, J=8,85, 1,22 Hz), 7,27 - 7,35 (2 H, m), 7,10 - 7,19 (2 H, m), 4,51 (1 H, d, J=2,44 Hz), 3,18 (3 H, s), 2,89 - 2,98 (1 H, m), 2,74 - 2,87 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,09 - 2,23 (1 H, m).

35

Ejemplo 36

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



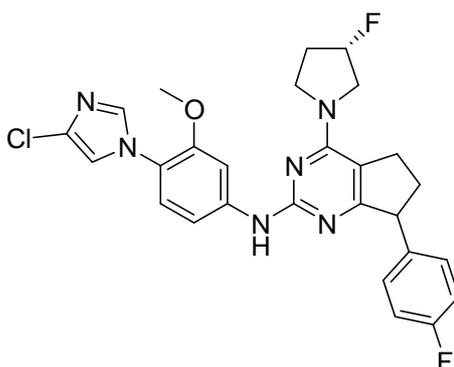
Diastereómero A

10 A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (Preparación Hp1)(30,5 mg, 0,091 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A)(26,4 mg, 0,118 mmol) en THF (272 μ l) se añadió AcOH (272 μ l). La solución se calentó a 100 °C durante la noche.

15 Se retiró el disolvente y se recogió el residuo en MeOH. Se purificó por HPLC prep: (50 X 250 mm HPLC Sunfire C18 10 μ m 0 hasta 100 % A:B durante 40 min, 10 min a 100 % de B (A es agua:MeOH:TFA 90:10:0,1; B es MeOH:agua:TFA 90:10:0,1)). Las fracciones apropiadas de Speedvac proporcionaron N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,49 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (1 H, d, J=8,24 Hz), 6,95 - 7,01 (4 H, m), 6,84 (1 H, dd, J=8,55, 2,44 Hz), 5,35 (1 H, td, J=52,87, 3,17 Hz), 4,07 - 4,17 (2 H, m), 4,04 (1 H, t, J=9,61 Hz), 3,80 - 3,94 (2 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,25 (1 H, ddd, J=14,19, 9,00, 4,58 Hz), 3,05 - 3,14 (1 H, m), 2,55 (1 H, dddd, J=13,24, 8,74, 8,55, 4,58 Hz), 2,32 - 2,43 (1 H, m), 2,03 - 2,19 (1 H, m), 1,93 - 2,02 (1 H, m).

Ejemplo 37

25 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



30

Diastereómero B

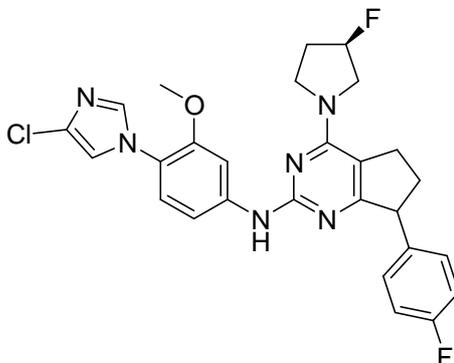
35 Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hp2 y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (1 H, d, J=1,83 Hz), 7,48 (1 H, s), 7,16 (2 H, dd, J=8,24, 5,49 Hz), 6,97 - 7,06 (4 H, m), 6,92 (1 H, s), 6,80 (1 H, dd, J=8,39, 1,98 Hz), 5,27 - 5,42 (1 H, m), 4,00 - 4,17 (3 H, m), 3,80 - 3,94 (2 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,19 - 3,26 (1 H, m), 3,08 - 3,17 (1 H, m), 2,52 - 2,61 (1 H, m), 2,32 - 2,43 (1 H, m), 2,02 - 2,18 (1 H, m), 1,94 (1 H, dc, J=12,97, 8,60 Hz).

40

Ejemplo 38

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5

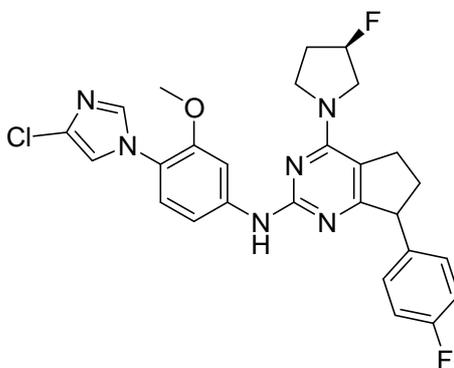


Mezcla diastereomérica

- 10 Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hq y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina como una mezcla de diastereómeros. CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (1 H, s), 7,46 - 7,57 (1 H, m), 7,36 - 7,43 (2 H, m), 7,30 - 7,36 (2 H, m), 7,24 - 7,30 (1 H, m), 7,11 - 7,18 (2 H, m), 5,34 - 5,57 (1 H, m), 4,33 - 4,52 (2 H, m), 4,07 - 4,26 (2 H, m), 3,93 - 4,01 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,39 - 3,50 (1 H, m), 3,23 - 3,31 (1 H, m), 2,67 - 2,80 (1 H, m), 2,21 - 2,54 (2 H, m), 2,07 - 2,18 (1 H, m).

Ejemplos 38A y 38B

- 20 *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



- 25 Diastereómeros individuales

Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hq y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros. Después de cromatografía preparativa quiral (MeOH al 25 %, DEA al 0,1 %; columna OD-H quiral 30 X 250 nm), se aislaron los dos diastereómeros.

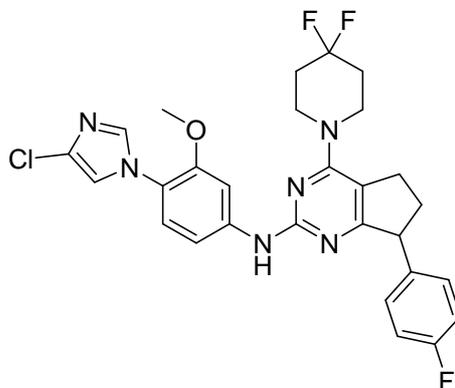
- 30 38A: CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,68 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,19 - 7,24 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 6,99 - 7,09 (3 H, m), 5,29 - 5,45 (1 H, m), 4,05 - 4,17 (3 H, m), 3,80 - 3,99 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,13 (1 H, dt, *J*=14,65, 7,32 Hz), 2,51 - 2,61 (1 H, m, *J*=13,12, 8,70, 8,70, 4,58 Hz), 2,28 - 2,38 (1 H, m), 2,09 - 2,27 (1 H, m), 1,98 (1 H, dddd, *J*=13,20, 8,62, 6,87, 6,71 Hz).
- 35 38B: CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,67 (1 H, s), 7,18 - 7,24 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,00 - 7,07 (3 H, m), 5,29 - 5,45 (1 H, m), 4,03 - 4,18 (3 H, m), 3,80 - 4,00 (2 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,23 - 3,31 (1 H, m), 3,13 - 3,21 (1 H, m), 2,52 - 2,61 (1 H, m), 2,28 - 2,39 (1 H, m), 2,07 - 2,26 (1 H, m), 1,88 - 1,99 (1 H, m).

40

Ejemplo 39

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



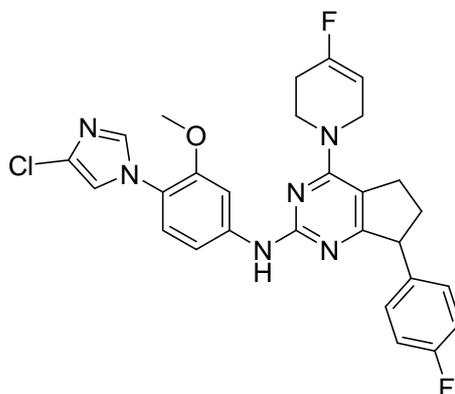
Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hr y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 39). CL-EM (M+H)⁺ = 555,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,68 (1 H, d, J=1,83 Hz), 7,55 - 7,59 (2 H, m), 7,18 (2 H, dd, J=8,55, 5,49 Hz), 7,07 - 7,13 (2 H, m), 6,95 - 7,03 (3 H, m), 4,16 (1 H, t, J=8,39 Hz), 3,90 (4 H, t, J=5,34 Hz), 3,57 (3 H, s), 2,97 - 3,13 (2 H, m), 2,56 - 2,66 (1 H, m, J=12,78, 8,49, 8,49, 3,81 Hz), 1,95 - 2,14 (5 H, m).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 39A y 39B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 40

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hs y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 40). CL-EM (M+H)⁺ = 535,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (1 H, d, J=1,83 Hz), 7,49 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,13 - 7,19 (2 H, m), 7,05 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,97 - 7,02 (3 H, m), 6,95 (1 H, s), 6,77 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 5,31 (1 H, dt, J=14,80, 2,80 Hz), 4,18 - 4,33 (2 H, m), 4,15 (1 H, t, J=8,55 Hz), 3,99 - 4,06 (1 H, m), 3,80 - 3,88 (1 H, m), 3,51 (3 H, s), 2,98 - 3,12 (2 H, m), 2,58 (1 H, dddd, J=12,63, 8,55, 8,43, 3,66 Hz), 2,37 - 2,53 (2 H, m), 1,99 (1 H, dc, J=12,86, 8,33 Hz).

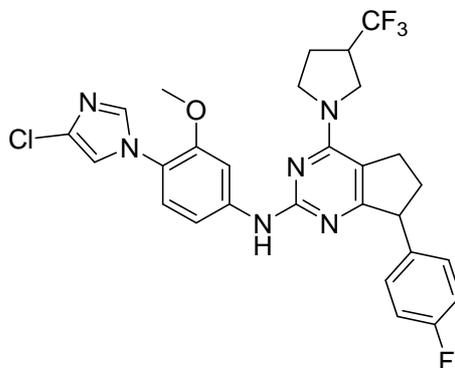
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 40A y 40B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

35

Ejemplo 41

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

5



Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Ht y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina (Ejemplo 41).

10

La mezcla de una pareja de diastereómeros racémicos se separó por cromatografía quiral seguido por cromatografía de fase inversa para proporcionar los enantiómeros individuales Ejemplos 41A, 41B, 41C, y 41D.

41A: CL-EM (M+H)⁺ = 573,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,15 (2 H, dd, *J*=8,39, 5,34 Hz), 7,04 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 6,95 - 7,02 (4 H, m), 6,72 (1 H, dd, *J*=8,39, 1,98 Hz), 4,11 (1 H, t, *J*=8,39 Hz), 3,94 - 4,08 (2 H, m), 3,78 - 3,91 (2 H, m), 3,56 (3 H, s), 3,18 - 3,27 (1 H, m), 2,97 - 3,14 (2 H, m), 2,50 - 2,62 (1 H, m, *J*=12,86, 8,60, 8,60, 4,12 Hz), 2,17 - 2,34 (2 H, m), 1,91 - 2,02 (1 H, m).

15

41B: CL-EM (M+H)⁺ = 573,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (1 H, s ancho), 7,48 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,11 - 7,22 (2 H, m), 6,95 - 7,09 (5 H, m), 6,69 - 6,78 (1 H, m), 4,12 (1 H, t, *J*=8,55 Hz), 3,95 - 4,08 (2 H, m), 3,77 - 3,92 (2 H, m), 3,55 (3 H, s), 3,21 (1 H, ddd, *J*=14,11, 8,93, 3,51 Hz), 2,98 - 3,16 (2 H, m), 2,51 - 2,65 (1 H, m), 2,16 - 2,35 (2 H, m), 1,90 - 2,04 (1 H, m).

20

41C: CL-EM (M+H)⁺ = 573,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (1 H, s ancho), 7,48 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,11 - 7,22 (2 H, m), 6,95 - 7,09 (5 H, m), 6,69 - 6,78 (1 H, m), 4,12 (1 H, t, *J*=8,55 Hz), 3,95 - 4,08 (2 H, m), 3,77 - 3,92 (2 H, m), 3,55 (3 H, s), 3,21 (1 H, ddd, *J*=14,11, 8,93, 3,51 Hz), 2,98 - 3,16 (2 H, m), 2,51 - 2,65 (1 H, m), 2,16 - 2,35 (2 H, m), 1,90 - 2,04 (1 H, m).

25

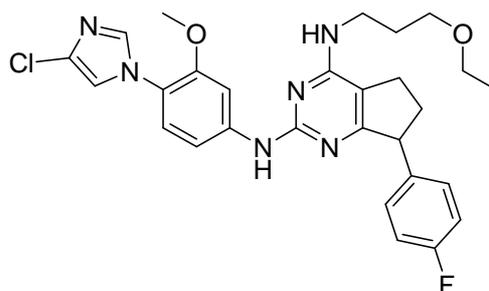
41D: CL-EM (M+H)⁺ = 573,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,15 (2 H, dd, *J*=8,39, 5,34 Hz), 7,04 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 6,95 - 7,02 (4 H, m), 6,72 (1 H, dd, *J*=8,39, 1,98 Hz), 4,11 (1 H, t, *J*=8,39 Hz), 3,94 - 4,08 (2 H, m), 3,78 - 3,91 (2 H, m), 3,56 (3 H, s), 3,18 - 3,27 (1 H, m), 2,97 - 3,14 (2 H, m), 2,50 - 2,62 (1 H, m, *J*=12,86, 8,60, 8,60, 4,12 Hz), 2,17 - 2,34 (2 H, m), 1,91 - 2,02 (1 H, m).

30

Ejemplo 42

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-(3-etoxipropil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

35



40

Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hu y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar *N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-(3-etoxipropil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 42). CL-EM (M+H)⁺ = 537,2. RMN de ¹H

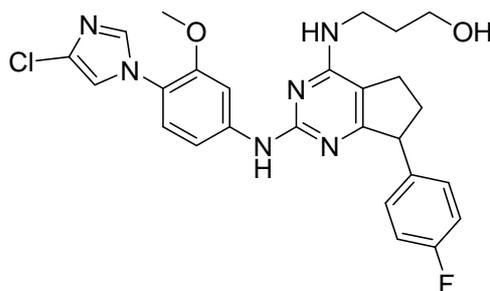
(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,48 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 7,03 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 6,94 - 7,01 (4 H, m), 6,74 (1 H, dd, *J*=8,55, 2,14 Hz), 5,45 (1 H, t, *J*=4,73 Hz), 4,14 - 4,21 (1 H, m), 3,61 - 3,71 (4 H, m), 3,46 - 3,57 (5 H, m), 2,63 (2 H, dd, *J*=8,85, 6,41 Hz), 1,96 - 2,05 (1 H, m), 1,93 (2 H, quintuplete, *J*=5,72 Hz), 1,25 (3 H, t, *J*=7,02 Hz).

5

Ejemplo 43

3-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)propan-1-ol

10



Se usó el procedimiento del Ejemplo 36 para combinar la Preparación Hv y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar 3-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)propan-1-ol (Ejemplo 43). CL-EM (M+H)⁺ = 509,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,68 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,19 - 7,26 (3 H, m), 7,16 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 4,19 (1 H, t, *J*=8,09 Hz), 3,64 - 3,72 (4 H, m), 3,61 (3 H, s), 2,77 - 2,86 (1 H, m), 2,60 - 2,74 (2 H, m), 1,96 - 2,06 (1 H, m), 1,90 (2 H, cd, *J*=6,46, 6,26 Hz).

15

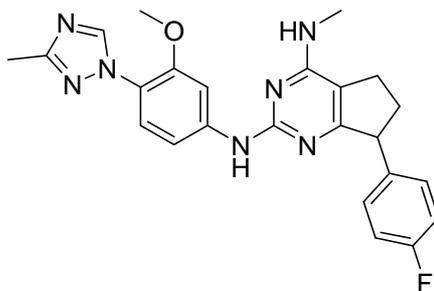
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 43A y 43B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20

Ejemplo 44

7-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

25



A una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hh) (141,2 mg, 0,508 mmol) y 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación D) (208 mg, 1,017 mmol) en N-Metil-2-pirrolidiona (4067 μl) se añadió H₂SO₄ (43,4 μl, 0,813 mmol). La solución se calentó hasta 100 °C. Cuando se completó la reacción, se añadieron agua y NaHCO₃. Después de extracción en CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó a gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex, que proporcionó 7-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 44). CL-EM (M+H)⁺ = 446,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,43 (1 H, s ancho), 8,47 (1 H, s), 7,77 (1 H, s ancho), 7,54 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 7,14 - 7,20 (2 H, m), 6,99 (2 H, t, *J*=8,55 Hz), 4,88 (1 H, s ancho), 4,24 - 4,31 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,15 (3 H, d, *J*=4,90 Hz), 2,73 - 2,82 (1 H, m), 2,63 - 2,72 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,06 - 2,16 (1 H, m).

30

35

El material racémico anterior se separó por cromatografía quiral SFC obteniendo los enantiómeros individuales (Ejemplos 44A y 44B). Procedimiento SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 150 mm), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 100 x 10⁵ Pa, caudal 50 ml/min durante 12 min, absorbancia 268 nm, inyección de 2,0 ml de solución de 10 mg/ml en metanol, t_R (pico A) = 4,7 min, t_R (pico B) 9,6 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (Ejemplos 44A y 44B).

40

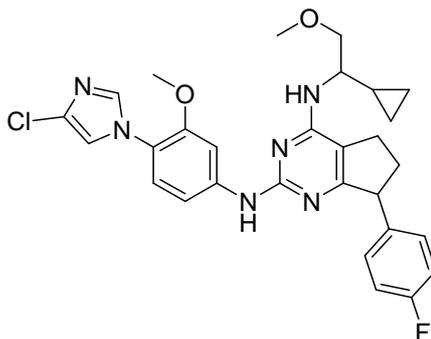
44A: CL-EM (M+H)⁺ = 446,2. CL t_R 13,03 min (Waters Sunfire 4,6X150 mm 10 hasta 100 % de B en A durante 15 min, 1,5 ml/min. (A es agua:MeOH:TFA 90:10:0,1 ; B es MeOH:agua:TFA 90:10:0,1)). RMN de ¹H (500 MHz,

45

DMSO- d_6) δ ppm 9,22 (1 H, s), 8,58 (1 H, s), 8,18 (1 H, s), 7,30 (1 H, d, $J=8,85$ Hz), 7,22 (2 H, t, $J=6,26$ Hz), 7,08 - 7,16 (3 H, m), 6,93 - 6,99 (1 H, m), 4,17 (1 H, t, $J=8,09$ Hz), 3,63 (3 H, s), 2,97 (3 H, d, $J=4,27$ Hz), 2,72 - 2,81 (1 H, m), 2,53 - 2,66 (2 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,85 - 1,95 (1 H, m). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 170,7, 160,7 (d, $J = 241,3$ Hz), 159,7, 159,6, 159,2, 151,4, 145,0, 142,9, 140,4 (d, $J = 2,7$ Hz), 129,8 (d, $J = 7,8$ Hz, 2C), 124,6, 117,9, 114,9 (d, $J = 20,9$ Hz, 2C), 109,6, 108,1, 101,5, 55,2, 50,4, 32,7, 27,4, 25,4, 13,5. $[\alpha]_D^{25} -69,13^\circ$ (c 2,67, $CHCl_3$).

Ejemplo 45

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



El procedimiento del Ejemplo 7 se usó para combinar la Preparación Hw y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 45).

La mezcla de una pareja de diastereómeros racémicos se separó por cromatografía quiral seguido por cromatografía de fase inversa para proporcionar los enantiómeros individuales Ejemplos 45A, 45B, 45C, y 45D.

45A: CL-EM (M+H) $^+$ = 549,3. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,75 (1 H, s ancho), 7,40 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,15 - 7,21 (3 H, m), 6,99 - 7,08 (2 H, m), 5,97 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 4,42 - 4,50 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,78 (1 H, t, $J=8,09$ Hz), 3,63 (2 H, s ancho), 3,43 (3 H, s), 2,86 - 2,97 (1 H, m), 2,82 (2 H, t, $J=8,55$ Hz), 2,21 - 2,32 (1 H, m), 1,15 - 1,27 (1 H, m), 0,62 - 0,70 (1 H, m), 0,53 - 0,62 (1 H, m), 0,39 (1 H, ddd, $J=9,46, 5,19, 4,88$ Hz), 0,26 - 0,33 (1 H, m)

45B: CL-EM (M+H) $^+$ = 549,3. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,58 (1 H, s ancho), 7,40 (1 H, d, $J=8,85$ Hz), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,14 - 7,20 (3 H, m), 7,04 (2 H, t, $J=8,39$ Hz), 6,02 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 4,45 (1 H, d, $J=3,66$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 3,63 (2 H, d, $J=3,05$ Hz), 3,42 (3 H, s), 2,91 (1 H, d, $J=9,46$ Hz), 2,79 (2 H, dd, $J=8,70, 5,34$ Hz), 2,21 - 2,31 (1 H, m), 1,19 (1 H, dt, $J=8,55, 4,27$ Hz), 0,62 - 0,70 (1 H, m), 0,54 - 0,62 (1 H, m), 0,39 (1 H, dc, $J=9,54, 4,86$ Hz), 0,24 - 0,33 (1 H, m).

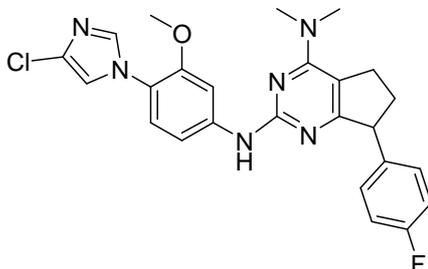
45C: CL-EM (M+H) $^+$ = 549,3. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,75 (1 H, s ancho), 7,40 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,15 - 7,21 (3 H, m), 6,99 - 7,08 (2 H, m), 5,97 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 4,42 - 4,50 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,78 (1 H, t, $J=8,09$ Hz), 3,63 (2 H, s ancho), 3,43 (3 H, s), 2,86 - 2,97 (1 H, m), 2,82 (2 H, t, $J=8,55$ Hz), 2,21 - 2,32 (1 H, m), 1,15 - 1,27 (1 H, m), 0,62 - 0,70 (1 H, m), 0,53 - 0,62 (1 H, m), 0,39 (1 H, ddd, $J=9,46, 5,19, 4,88$ Hz), 0,26 - 0,33 (1 H, m).

45D: CL-EM (M+H) $^+$ = 549,3. RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,58 (1 H, s ancho), 7,40 (1 H, d, $J=8,85$ Hz), 7,22 - 7,29 (3 H, m), 7,14 - 7,20 (3 H, m), 7,04 (2 H, t, $J=8,39$ Hz), 6,02 (1 H, d, $J=8,24$ Hz), 4,45 (1 H, d, $J=3,66$ Hz), 3,84 (3 H, s), 3,71 - 3,79 (1 H, m), 3,63 (2 H, d, $J=3,05$ Hz), 3,42 (3 H, s), 2,91 (1 H, d, $J=9,46$ Hz), 2,79 (2 H, dd, $J=8,70, 5,34$ Hz), 2,21 - 2,31 (1 H, m), 1,19 (1 H, dt, $J=8,55, 4,27$ Hz), 0,62 - 0,70 (1 H, m), 0,54 - 0,62 (1 H, m), 0,39 (1 H, dc, $J=9,54, 4,86$ Hz), 0,24 - 0,33 (1 H, m).

Ejemplo 46

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



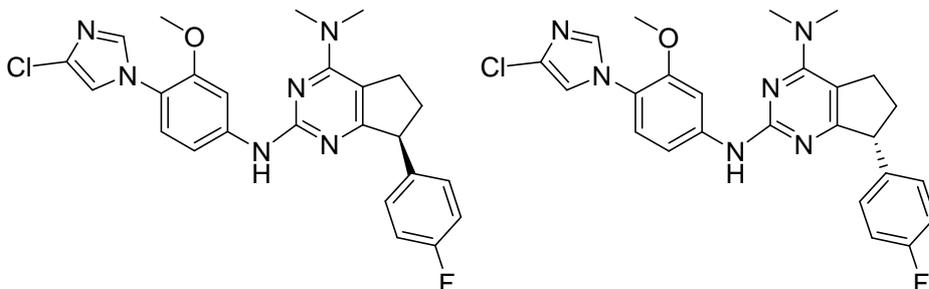
Se añadió 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (268 mg, 0,919 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (205 mg, 0,919 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (60,7 mg, 0,095 mmol, 10,36 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 479,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,64 - 11,83 (1H, m), 7,62 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,39 (2H, d, *J*=2,1 Hz), 7,22 (1H, d, *J*=5,2 Hz), 7,15 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 6,96 - 7,07 (3H, m), 5,29 (1H, s), 4,29 - 4,38 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,50 - 3,57 (1H, m), 3,43 - 3,49 (1H, m), 3,31 - 3,39 (3H, m), 3,16 - 3,26 (2H, m), 3,09 - 3,14 (1H, m), 2,58 - 2,72 (1H, m), 2,52 - 2,58 (1H, m), 2,13 - 2,25 (1H, m).

Ejemplo 46A & 46B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



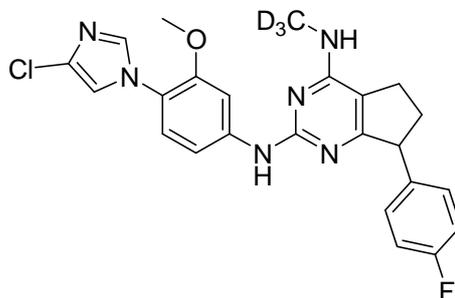
Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 46) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (Ejemplo 46A) y el pico B (Ejemplo 46B). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 14 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,3 min, *t*_R (pico B) 10,8 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (Ejemplos 46A y 46B). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 46).

35

Ejemplo 47

*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-trideuterometil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



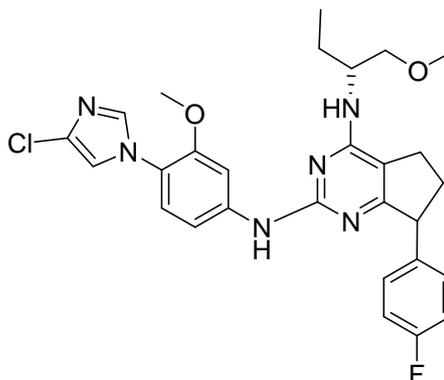
Se calentó a 85 °C durante la noche una solución de 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-trideuterometil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (47,5 mg, 0,169 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (37,8 mg, 0,169 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1 ml). El producto se purificó por un procedimiento de HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*⁴-trideuterometil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (33,3 mg, 0,057 mmol, 33,8 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 467,9. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,21 (1H, s), 8,35 - 9,96 (1H, m), 8,20 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,43 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 7,25 (1H, s), 7,22 (1H, d, *J*=8,9 Hz), 7,14 - 7,20 (2H, m), 7,01 (1H, t, *J*=8,5 Hz), 5,98 (1H, s), 4,43 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 3,85 (3H, s), 2,88 (1H, d, *J*=9,5 Hz), 2,69 - 2,83 (2H, m), 2,20 - 2,32 (1H, m).

15

Ejemplo 48

*N*₂-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*₄-((*R*)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA

20



Mezcla diastereomérica

25

Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-*N*-((*R*)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (Preparación Hx) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar *N*₂-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-*N*₄-((*R*)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA como una mezcla de dos diastereómeros (Ejemplo 48). CL-EM (M+H)⁺ = 537,5. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,66 (s ancho, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,51 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J*=8,85, 1,83 Hz, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 4 H) 7,04 (td, *J*=8,62, 1,68 Hz, 2 H) 5,83 (t, *J*=9,61 Hz, 1 H) 4,43 - 4,51 (m, 1 H) 4,28 - 4,39 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,51 - 3,64 (m, 2 H) 3,38 - 3,49 (m, 3 H) 2,87 - 3,00 (m, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 2 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 1,69 - 1,87 (m, 2 H) 0,97 - 1,06 (m, 3 H).

30

La mezcla de dos diastereómeros se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos diastereómeros Ejemplo 48A y 48B como aminas libres.

35

Ejemplo 48A: CL-EM (M+H)⁺ = 537,4. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 3 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 3 H) 4,45 - 4,53 (m, 1 H) 4,17 (t, *J*=8,24 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,56 (dd, *J*=9,46, 5,80 Hz, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,37 (d, *J*=7,02 Hz, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 2,59 - 2,75 (m, 2 H) 1,94 - 2,04 (m, 1 H) 1,73 - 1,85 (m, 1 H) 1,54 - 1,66 (m, 1 H) 0,99 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H).

40

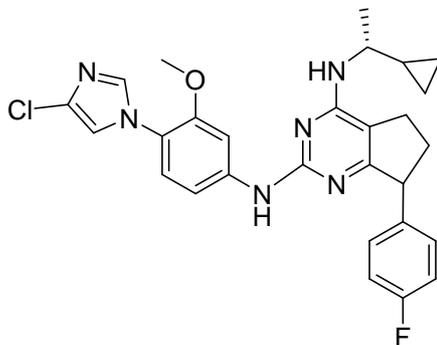
Ejemplo 48B: CL-EM (M+H)⁺ = 537,4. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 3 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 6,97 - 7,08 (m, 3 H) 4,44 - 4,53 (m, 1 H) 4,17 (t, *J*=8,09 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,55 (dd, *J*=9,46, 5,49 Hz, 1 H) 3,46 (dd, *J*=9,61, 5,65 Hz, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 3 H) 2,77 - 2,87 (m,

1 H) 2,67 - 2,76 (m, 1 H) 2,64 (ddd, J=12,44, 8,62, 3,66 Hz, 1 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 1,80 (ddd, J=13,50, 7,71, 5,34 Hz, 1 H) 1,56 - 1,68 (m, 1 H) 1,01 (t, J=7,48 Hz, 3 H).

Ejemplo 49

5

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA



10

Mezcla diastereomérica

Se hizo reaccionar 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hy) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, 2 TFA como una mezcla de dos diastereómeros (Ejemplo 49). CL-EM (M+H)⁺ = 519,5. ¹H RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,81 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,26 (ddd, J=8,77, 5,11, 1,98 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,04 (td, J=8,62, 1,68 Hz, 2 H) 5,65 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 4,41 - 4,52 (m, 1 H) 3,73 - 3,88 (m, 4 H) 2,88 - 3,01 (m, 1 H) 2,71 - 2,88 (m, 2 H) 2,25 - 2,39 (m, 1 H) 1,40 (dd, J=6,56, 4,12 Hz, 3 H) 0,99 - 1,14 (m, 1 H) 0,65 - 0,75 (m, 1 H) 0,53 - 0,64 (m, 1 H) 0,39 (tt, J=9,80, 5,00 Hz, 1 H) 0,27 - 0,35 (m, 1 H).

15

20

La mezcla de dos diastereómeros se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos diastereómeros Ejemplo 49A y 49B como aminas libres.

25

Ejemplo 49A: CL-EM (M+H)⁺ = 519,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 3 H) 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 6,90 - 7,08 (m, 3 H) 4,15 (t, J=8,24 Hz, 1 H) 3,78 - 3,92 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 2,75 - 2,85 (m, 1 H) 2,59 - 2,74 (m, 2 H) 1,33 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 1,00 - 1,14 (m, 1 H) 0,82 - 1,00 (m, 1 H) 0,39 - 0,59 (m, 3 H) 0,26 (dt, J=9,38, 4,62 Hz, 1 H).

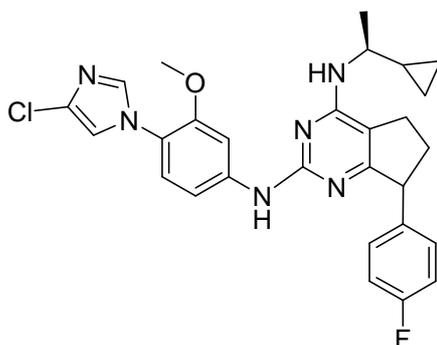
30

Ejemplo 49B: CL-EM (M+H)⁺ = 519,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 3 H) 7,13 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,02 (t, J=8,85 Hz, 2 H) 6,98 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 4,16 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 3,82 - 3,98 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 2,78 - 2,87 (m, 1 H) 2,55 - 2,75 (m, 2 H) 1,91 - 2,04 (m, 1 H) 1,35 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 0,79 - 0,98 (m, 1 H) 0,55 (td, J=8,70, 4,27 Hz, 1 H) 0,45 - 0,51 (m, 1 H) 0,32 - 0,43 (m, J=9,65, 5,04, 4,86, 4,86 Hz, 1 H) 0,16 - 0,29 (m, 1 H).

35

Ejemplo 50

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



40

Mezcla diastereomérica

Se hizo reaccionar 2-cloro-N-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Hz) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA como una mezcla de dos diastereómeros (Ejemplo 50). CL-EM (M+H)⁺ = 519,5. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,84 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,41 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,26 (ddd, J=8,70, 5,19, 1,98 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,04 (td, J=8,62, 1,68 Hz, 2 H) 5,66 (t, J=6,87 Hz, 1 H) 4,40 - 4,52 (m, 1 H) 3,72 - 3,87 (m, 4 H) 2,87 - 3,07 (m, 1 H) 2,67 - 2,86 (m, 2 H) 2,26 - 2,40 (m, 1 H) 1,40 (dd, J=6,56, 4,12 Hz, 3 H) 1,03 - 1,15 (m, 1 H) 0,56 - 0,76 (m, 2 H) 0,29 - 0,49 (m, 2 H).

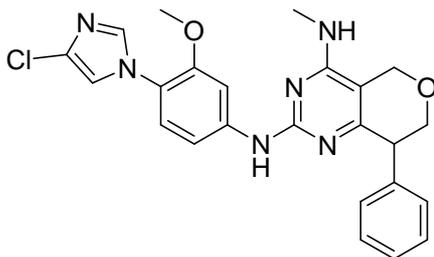
La mezcla de dos diastereómeros se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos diastereómeros Ejemplo 50A y 50B como aminas libres.

Ejemplo 50A: CL-EM (M+H)⁺ = 519,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 3 H) 7,14 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,90 - 7,08 (m, 3 H) 4,18 (t, J=8,09 Hz, 1 H) 3,88 (dd, J=8,09, 6,56 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 2,77 - 2,89 (m, 1 H) 2,58 - 2,77 (m, 2 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H) 1,35 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 1,07 (dt, J=8,24, 4,88 Hz, 1 H) 0,51 - 0,57 (m, 1 H) 0,44 - 0,51 (m, 1 H) 0,40 (dd, J=9,61, 4,73 Hz, 1 H) 0,17 - 0,29 (m, 1 H).

Ejemplo 50B: CL-EM (M+H)⁺ = 519,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,14 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,93 - 7,08 (m, 3 H) 4,17 (t, J=8,24 Hz, 1 H) 3,75 - 3,93 (m, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 2,76 - 2,88 (m, 1 H) 2,54 - 2,73 (m, 2 H) 1,89 - 2,08 (m, 1 H) 1,34 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 0,99 - 1,12 (m, 1 H) 0,54 - 0,63 (m, 1 H) 0,46 - 0,54 (m, 1 H) 0,43 (dd, J=9,61, 4,73 Hz, 1 H) 0,18 - 0,28 (m, 1 H).

Ejemplo 51

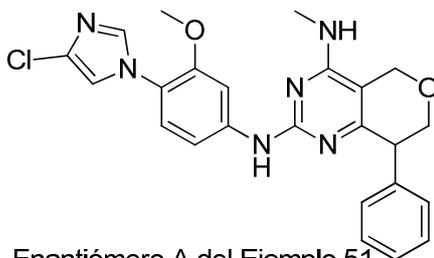
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



Se combinaron 2-cloro-N-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Ia) (125 mg, 0,453 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (101 mg, 0,453 mmol) y se purificó según el Ejemplo 26 para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (178 mg, 0,309 mmol, 68,1 % de rendimiento) como vidrio fragmentado ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (1 H, s), 7,62 (1 H, s), 7,32 - 7,47 (7 H, m), 7,14 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,54 - 4,72 (2 H, m), 4,19 (1 H, dd, J=11,44, 4,73 Hz), 4,10 (1 H, t, J=4,43 Hz), 3,94 (1 H, dd, J=11,44, 4,73 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,15 - 3,19 (3 H, m).

Ejemplo 51A

N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



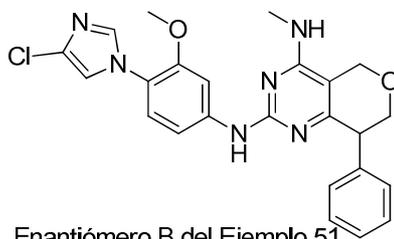
Enantiómero A del Ejemplo 51

Se separó N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina Ejemplo 51 mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μM, EtOH/Heptano) para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (primero en eluir, enantiómero A) (36,5 mg, 0,063 mmol) como un sólido amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (1 H, s ancho), 7,70 (1 H, s ancho), 7,35 (2 H, t, J=7,32 Hz), 7,24 - 7,33 (4 H, m), 7,21 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,97 - 7,05 (1 H, m), 4,52 - 4,71 (2 H, m), 4,16 (1 H, dd,

$J=11,44, 4,73$ Hz), 3,98 (1 H, s ancho), 3,87 - 3,96 (1 H, m), 3,61 (3 H, s ancho), 3,06 - 3,14 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 51A*.

Ejemplo 51B

5 N^2 -(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina

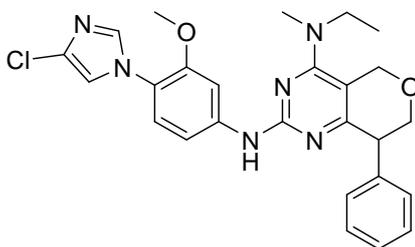


Enantiómero B del Ejemplo 51

10 Se separó N^2 -(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina *Ejemplo 51* mediante varias inyecciones de HPLC preparativa quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μ M, EtOH/Heptano) para dar N^2 -(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina, TFA (segundo en eluir, enantiómero B) (30,9 mg, 0,054 mmol) como un sólido amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (2 H, s ancho), 7,24 - 7,48 (7 H, m), 7,01 - 7,13 (1 H, m), 4,52 - 4,73 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, $J=11,44, 4,73$ Hz), 4,00 - 4,11 (1 H, m), 3,88 - 4,00 (1 H, m), 3,71 (3 H, s ancho), 3,12 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 51B*.

Ejemplo 52

20 N^2 -(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -etil- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



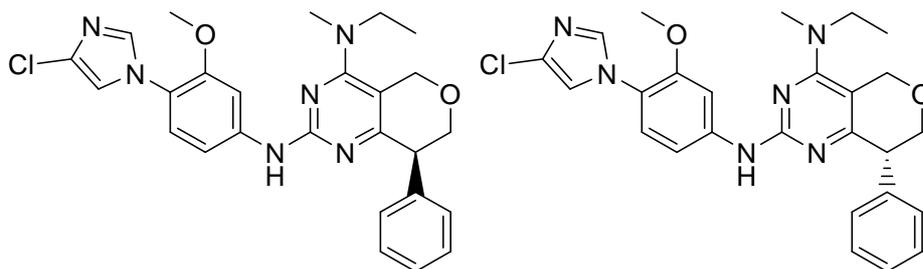
25 A una solución de 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina (146 mg, 0,481 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (107 mg, 0,481 mmol) en THF (1,0 ml) y ácido acético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar N^2 -(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -etil- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (59,9 mg, 0,092 mmol, 93 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 491,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,77 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J=8,5, 2,1$ Hz), 7,26 - 7,35 (5H, m), 7,16 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,06 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 4,75 - 4,90 (2H, m), 4,14 - 4,23 (2H, m), 3,90 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,34 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

Ejemplos 52A y 52B

35 (*S*)- N^2 -(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -etil- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

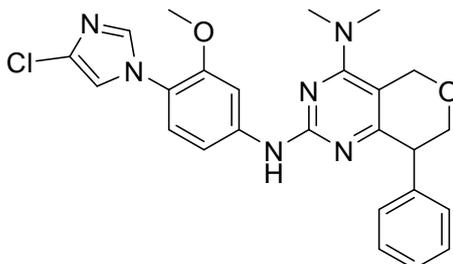
40 (*R*)- N^2 -(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -etil- N^4 -metil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina (55,0 mg, 0,112 mmol) (*Ejemplo 52*) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (17,2 mg, 0,035 mmol) (*Ejemplo 52A*) y el pico B (18,8 mg, 0,038 mmol) (*Ejemplo 52B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 13 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución 27 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,2 min, *t*_R (pico B) 8,3 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 52A* y *52B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 52*).

Ejemplo 53

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



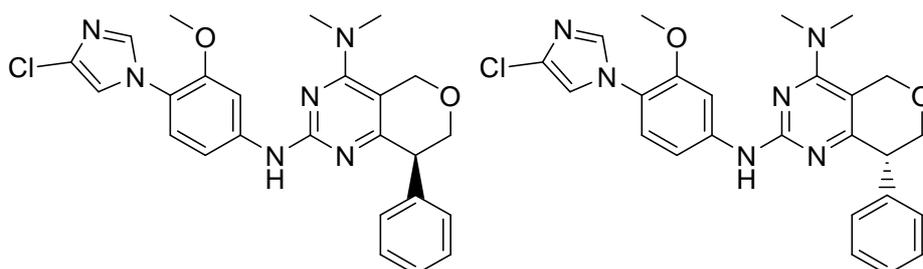
A una solución de 2-cloro-*N,N*-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-amina (135 mg, 0,466 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (104 mg, 0,466 mmol) en THF (1,0 ml) y ácido acético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (80,1 mg, 0,130 mmol, 96 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 477,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,74 (1H, s), 7,74 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,36 (1H, s), 7,34 - 7,26 (6H, m), 7,15 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,07 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 4,83 (1H, m), 4,13 - 4,21 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,32 (6H, s).

Ejemplos 53A y *53B*

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

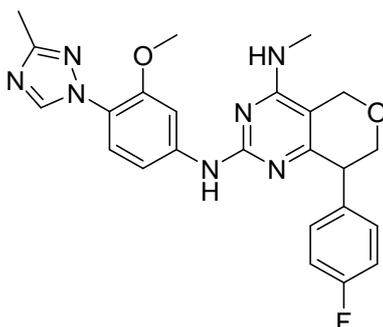
(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina (80,1 mg, 0,130 mmol) (*Ejemplo 53*) usando SFC quiral para proporcionar el pico A (21,2 mg, 0,044 mmol) (*Ejemplo 53A*) y el pico B (24,2 mg, 0,051 mmol) (*Ejemplo 53B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 13 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución 27 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,5 min, *t*_R (pico B) 9,5 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 53A y 53B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 53*).

10 Ejemplo 54

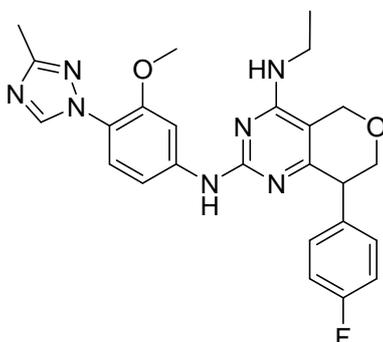
8-(4-fluorofenil)-*N*²-(3-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación D (0,076 g, 0,38 mmol), Preparación Ja (0,11 g, 0,38 mmol), Na₂CO₃ (0,079 g, 0,75 mmol) y xantphos (0,216 g, 0,38 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,17 g, 0,18 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 8-(4-fluorofenil)-*N*²-(3-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,08 g, 47 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 462,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,70 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,21 (4H, m), 7,13 (1H, m), 4,60 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,46 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 3,83 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,01 (3H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,32 (3H, s.). La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros *Ejemplo 54A y 54B*, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 55

*N*⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*²-(3-metoxi-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina



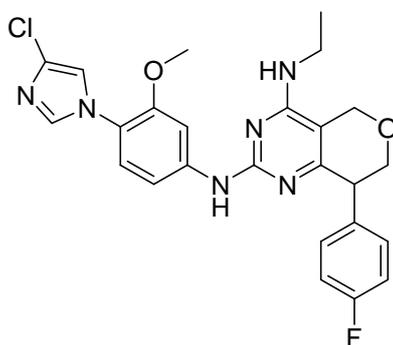
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación D (0,085 g, 0,40 mmol), Preparación Jb (0,16 g, 0,52 mmol), Na₂CO₃ (0,11 g, 1,0 mmol) y xantphos (0,30 g, 0,52 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,26 g, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un

lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,90 g, 40 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 476,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8,69 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,21-7,13 (3H, m), 4,62 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,47 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,07 (2H, m), 3,92 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,54 (3H, m), 2,33 (3H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2,0 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 55A y 55B, que

Ejemplo 56

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

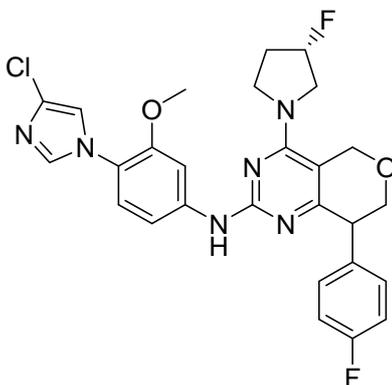


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,70 g, 0,32 mmol), Preparación Jb (0,11 g, 0,35 mmol), Na₂CO₃ (0,07 g, 0,71 mmol) y xantphos (0,20 g, 0,35 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,18 g, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,70 g, 40 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 495,2. RMN de ¹H (400 MHz, -DMSO-*d*6): δ ppm 9,91 (1H, s ancho), 7,83 (1H, m), 7,69 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,22 (4H, m), 7,10 (4H, m), 4,65 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,48 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,04 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,54 (2H, m), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2,0 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 56A y 56B, que

Ejemplo 57A

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina

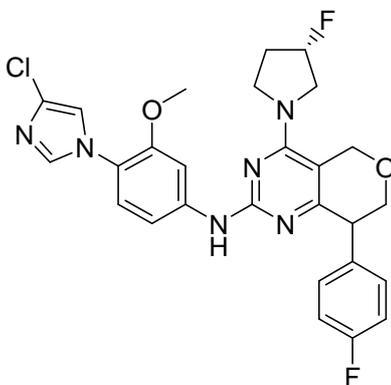


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,051 g, 0,23 mmol), Preparación Jc1 (0,09 g, 0,25 mmol), Na₂CO₃ (0,050 g, 0,51 mmol) y xantphos (0,148 g, 0,25 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,132 g, 0,12 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,030 g, 18 %) como un sólido blanquecino.

CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,19 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,27 (2H, m), 7,18-7,11 (4H, m), 5,42 (1H, m), 5,04 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,81 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,13 (2H, m), 3,91-3,77 (4H, m), 3,66 (1H, m), 3,58 (3H, s), 2,23 (2H, m).

Ejemplo 57B

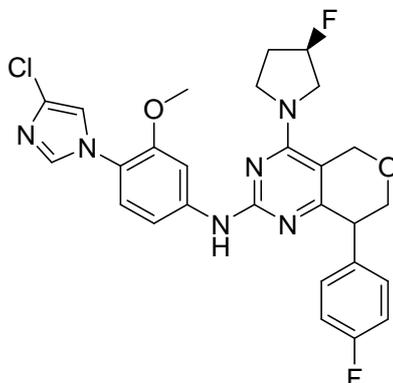
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,062 g, 0,28 mmol), Preparación Jc2 (0,110 g, 0,31 mmol), Na₂CO₃ (0,066 g, 0,62 mmol) y xantphos (0,181 g, 0,31 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,162 g, 0,15 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando metanol al 8 % en diclorometano como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,031 g, 19 %) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,21 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,16-7,09 (4H, m), 5,36 (1H, m), 4,95 (2H, m), 5,05 (1H, m), 3,95-3,80 (2H, m), 3,78-3,70 (4H, m), 3,6 (3H, s), 2,22 (2H, m).

Ejemplo 58A

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2-amina



5

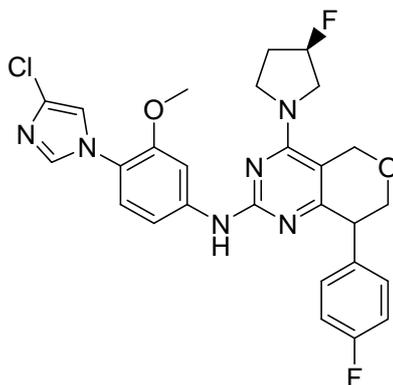
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,057 g, 0,28 mmol), Preparación Jd1 (0,10 g, 0,28 mmol), Na₂CO₃ (0,06 g, 0,56 mmol) y xantphos (0,16 g, 0,28 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,14 g, 0,14 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (0,040 g, 27 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,45 (1H, s ancho), 7,79 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,34-7,26 (2H, m), 7,21-7,12 (4H, m), 5,41 (1H, m), 5,07 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,85 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,53-4,38 (2H, m), 4,32-4,30 (4H, m), 3,89-3,64 (4H, m), 2,50-2,58 (2H, m).

20

Ejemplo 58B

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2-amina

25



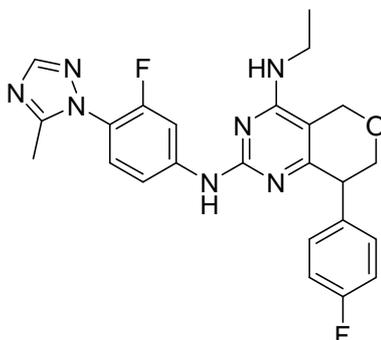
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,062 g, 0,282 mmol), Preparación Jd2 (0,11 g, 0,310 mmol), Na₂CO₃ (0,065 g, 0,620 mmol) y xantphos (0,179 g, 0,310 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,16 g, 0,155 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando metanol al 10 % en diclorometano como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (0,040 g, 27 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,39 (1H, s ancho), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,28-7,13 (6H, m), 5,40 (1H, m), 4,94 (2H, m), 4,04-3,95 (4H, m), 3,83 (3H, m), 3,67 (3H, m),

35

2,33-2,08 (2H, m).

Ejemplo 59

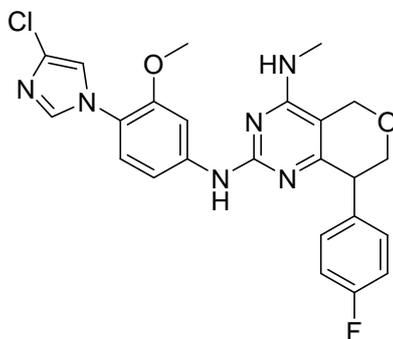
- 5 *N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina*



- 10 Se usó el procedimiento del *Ejemplo 56* para combinar la Preparación C y Preparación Jb para proporcionar *N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina*. CL-EM (M+H)⁺ = 464,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,99 - 8,06 (2 H, m), 7,24 - 7,34 (4 H, m), 7,04 (2 H, t, J=8,70 Hz), 4,65 (1 H, d, J=14,30 Hz), 4,56 (1 H, d, J=14,30 Hz), 4,16 (1 H, dd, J=11,29, 4,58 Hz), 3,94 - 4,00 (1 H, m), 3,92 (1 H, t, J=4,88 Hz), 3,57 (2 H, c, J=7,12 Hz), 2,37 (3 H, s), 1,29 (3 H, t, J=7,17 Hz)
- 15 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros *Ejemplo 59A* y *59B*, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 60

- 20 *N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina*



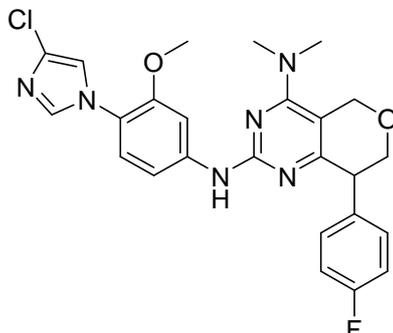
- 25 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,15 g, 0,61 mmol), Preparación Ja (0,20 g, 0,61 mmol), Na₂CO₃ (0,144 g, 1,31 mmol) y xantphos (0,39 g, 0,61 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,31 g, 0,32 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina* (0,12 g, 37 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 479,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,02 (1H, s ancho), 9,17 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,25-7,08 (5H, m), 6,77 (1H, m), 4,57 (1H, d, J= 14,4 Hz), 4,44 (1H, d, J= 14,4 Hz), 4,02 (1H, m), 3,89 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,3 (3H, s), 2,93 (3H, d, J= 4,0 Hz).
- 30 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros *Ejemplo 60A* y *60B*, que tuvieron idénticos datos espectrales.

40

Ejemplo 61

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4,N4-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,15 g, 0,70 mmol), Preparación Je (0,24 g, 0,78 mmol), Na₂CO₃ (0,16 g, 1,56 mmol) y xantphos (0,45 g, 0,78 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,35 g, 0,39 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combiflash (Sílice 120 g) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4,N4-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,15 g, 47 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 493,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,21 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,14 (4H, m), 4,83 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,70 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,16 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,06 (6H, s).

10

15

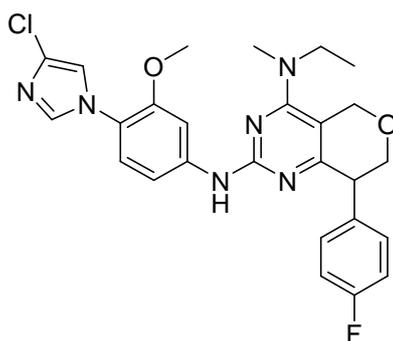
20

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 61A y 61B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 62

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

25



30

35

40

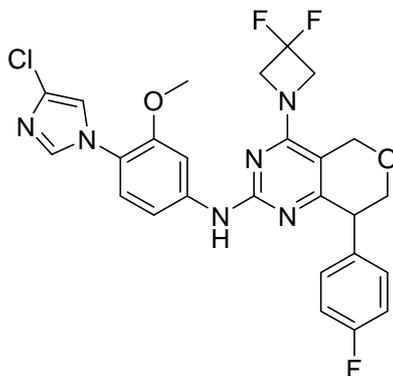
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,13 g, 0,61 mmol), Preparación Jf (0,20 g, 0,61 mmol), Na₂CO₃ (0,13 g, 1,2 mmol) y xantphos (0,36 g, 0,61 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,28 g, 0,31 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combiflash (Sílice 120 g) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,097 g, 47 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 509,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,17 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,12 (4H, m), 4,78 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,65 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 4,09 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,38

(2H, m), 3,02 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 6,9,0$ Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 62A y 62B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

5 Ejemplo 63

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina



10

Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente. Una solución de la Preparación A (0,082 g, 0,31 mmol), Preparación Jg (0,13 g, 0,31 mmol), Na_2CO_3 (0,077 g, 0,72 mmol) y xantphos (0,21 g, 0,31 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,16 g, 0,12 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 15 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por combiflash (Sílice 120 g) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (0,070 g, 35 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 541,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,41 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,17-7,08 (4H, m), 4,78-4,63 (6H, m), 4,04 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,50 (3H, s).

20

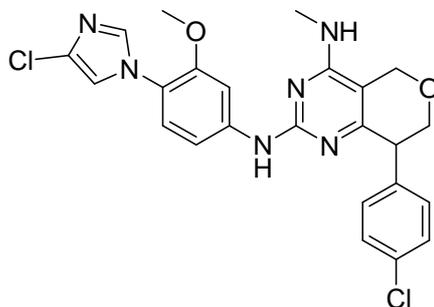
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 63A y 63B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

25

Ejemplo 64

*N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

30



35

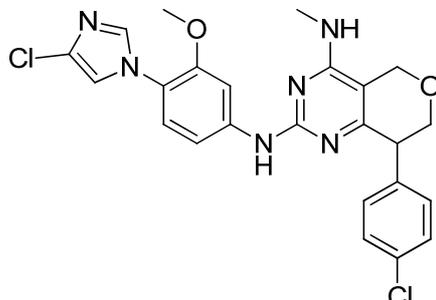
Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-*N*-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Kb) (116 mg, 0,374 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (84 mg, 0,374 mmol) y se purificó según el Ejemplo 26 para dar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (105 mg, 0,172 mmol, 45,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 497,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (1 H, s ancho), 7,63 (1 H, s ancho), 7,30 - 7,46 (6 H, m), 7,19 (1 H, dd, $J=8,55, 2,14$ Hz), 4,62 - 4,73 (1 H, m), 4,56 (1 H, d, $J=14,65$ Hz), 4,11 - 4,20 (1 H, m), 4,07 (1 H, d, $J=3,36$ Hz), 3,94 (1 H, dd, $J=11,44, 3,81$ Hz), 3,82 - 3,89 (3 H, m), 3,10 - 3,20 (3 H, m).

40

Ejemplo 64A

*N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Enantiómero A del Ejemplo 64

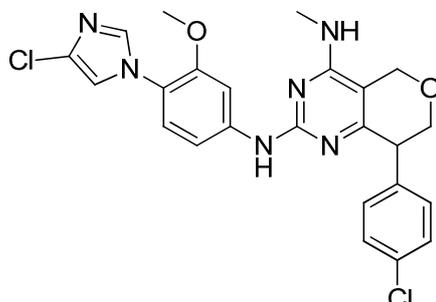
Se separó *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 64*) mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μM, EtOH al 35 %/Hexanos) para dar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (primero en eluir, enantiómero A) (35 mg, 0,057 mmol) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 497,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 7,36 (2 H, d, *J*=8,24 Hz), 7,25 - 7,30 (3 H, m), 7,22 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,03 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 4,50 - 4,68 (2 H, m), 4,15 (1 H, dd, *J*=11,29, 4,27 Hz), 3,97 (1 H, t, *J*=4,27 Hz), 3,87 - 3,94 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,08 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 64A*.

15

Ejemplo 64B

*N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



Enantiómero B del Ejemplo 64

Se separó *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 64*) mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μM, EtOH al 35 %/Hexanos) para dar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-*N*⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (segundo en eluir, enantiómero B) (29 mg, 0,047 mmol) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 497,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,78 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,34 - 7,39 (2 H, m), 7,26 - 7,31 (3 H, m), 7,24 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,04 (1 H, dd, *J*=8,55, 2,14 Hz), 4,51 - 4,68 (2 H, m), 4,15 (1 H, dd, *J*=11,29, 4,58 Hz), 3,98 (1 H, t, *J*=4,43 Hz), 3,91 (1 H, dd, *J*=11,44, 4,73 Hz), 3,68 (3 H, s), 3,09 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 64B*.

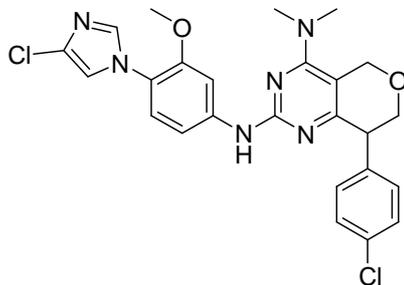
25

30

Ejemplo 65

N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

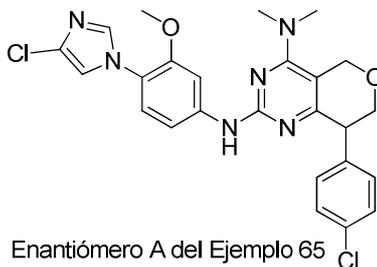
5



Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)- N,N -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Kc*) (125 mg, 0,386 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (86 mg, 0,386 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (110 mg, 0,176 mmol, 45,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 511,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,92 (1 H, s ancho), 7,31 - 7,51 (7 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J=8,39, 1,98$ Hz), 4,91 - 5,05 (2 H, m), 4,12 - 4,30 (2 H, m), 3,76 - 3,91 (4 H, m), 3,34 - 3,44 (6 H, m).

15 *Ejemplo 65A*

N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



20

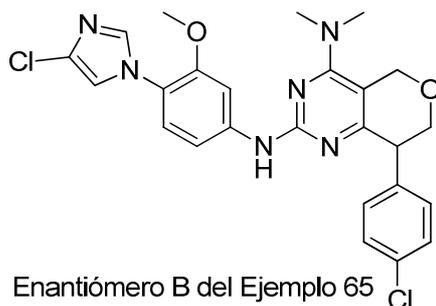
Se separó N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 65*) mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μ M, EtOH al 35 %/Hexanos) para dar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (primero en eluir, enantiómero A) (35 mg, 0,056 mmol) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 511,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,71 (1 H, d, $J=1,22$ Hz), 7,67 (1 H, s), 7,36 (2 H, d, $J=8,55$ Hz), 7,24 - 7,30 (3 H, m), 7,22 (1 H, d, $J=8,55$ Hz), 7,01 (1 H, dd, $J=8,55, 2,14$ Hz), 4,77 - 4,96 (2 H, m), 4,23 (1 H, dd, $J=11,44, 5,65$ Hz), 4,11 (1 H, t, $J=5,65$ Hz), 3,84 (1 H, dd, $J=11,60, 6,10$ Hz), 3,60 - 3,66 (3 H, m), 3,18 - 3,23 (6 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta para el *Ejemplo 65A*.

30

Ejemplo 65B

N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)- N^4,N^4 -dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

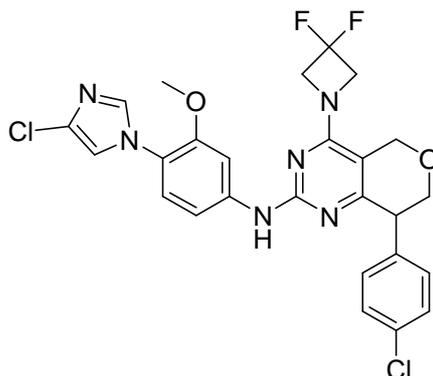
35



Se separó N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 65*) mediante varias inyecciones de HPLC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 10 μM, EtOH al 35 %/Hexanos) para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (segundo en eluir, enantiómero B) (34 mg, 0,054 mmol) como un sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 511,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,55 Hz), 7,22 - 7,33 (4 H, m), 7,03 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,81 - 4,97 (2 H, m), 4,24 (1 H, dd, J=11,44, 5,65 Hz), 4,13 (1 H, t, J=5,49 Hz), 3,85 (1 H, dd, J=11,44, 5,95 Hz), 3,68 (3 H, s), 3,24 (6 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta para el *Ejemplo 65B*.

10 *Ejemplo 66*

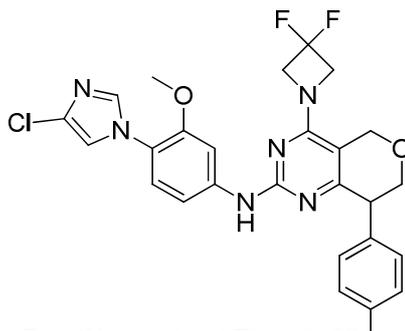
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina



Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación Ka*) (125 mg, 0,336 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (75 mg, 0,336 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina, TFA (40 mg, 0,059 mmol, 17,69 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 559,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (1 H, s ancho), 7,39 - 7,45 (3 H, m), 7,31 - 7,39 (4 H, m), 7,17 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,88 - 4,97 (5 H, m), 4,74 - 4,81 (1 H, m), 4,08 - 4,19 (2 H, m), 3,91 (1 H, dd, J=11,44, 3,81 Hz), 3,81 (3 H, s).

25 *Ejemplo 66A*

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina



Enantiómero A del Ejemplo 66Cl

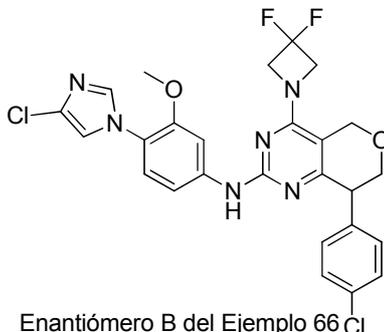
Se separó *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 66*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (primero en eluir, enantiómero A) (7,8 mg, 0,014 mmol) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 559,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,31 (2 H, d, J=8,24 Hz), 7,20 - 7,27 (3 H, m), 7,10 - 7,16 (1 H, m), 6,97 (1 H, d, J=8,55 Hz), 4,68 - 4,83 (2 H, m), 4,55 - 4,66 (4 H, m), 4,16 (1 H, dd, J=11,44, 5,04 Hz), 4,02 (1 H, t, J=4,88 Hz), 3,88 (1 H, dd, J=11,29, 5,80 Hz), 3,49 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 66A*.

40

Ejemplo 66B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina

5

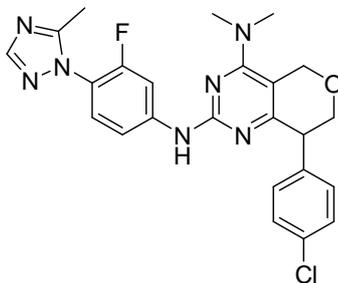


Se separó N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (*Ejemplo 66*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina (segundo en eluir, enantiómero B) (8,1 mg, 0,014 mmol) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 559,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,76 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,67 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,19 - 7,27 (3 H, m), 7,13 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,97 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,67 - 4,84 (2 H, m), 4,60 (4 H, t, J=12,21 Hz), 4,17 (1 H, dd, J=11,44, 5,04 Hz), 4,02 (1 H, t, J=5,19 Hz), 3,88 (1 H, dd, J=11,29, 5,80 Hz), 3,46 - 3,51 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta de 66B.

Ejemplo 67

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



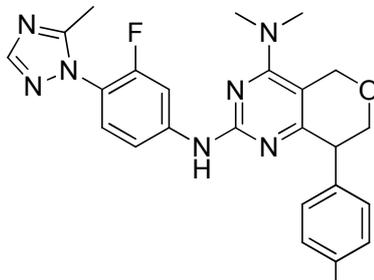
Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Kc*) (128 mg, 0,395 mmol) y 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (76 mg, 0,395 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (120 mg, 0,202 mmol, 51,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 480,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,07 (1 H, s), 7,80 (1 H, dd, J=12,36, 2,29 Hz), 7,54 (1 H, t, J=8,55 Hz), 7,40 - 7,47 (3 H, m), 7,34 - 7,40 (2 H, m), 4,90 - 5,04 (2 H, m), 4,22 - 4,28 (1 H, m), 4,20 (1 H, s ancho), 3,87 (1 H, dd, J=11,44, 5,34 Hz), 3,39 (6 H, s), 2,40 (3 H, s).

30

Ejemplo 67A

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Enantiómero A del Ejemplo 67 Cl

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 67*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, 40 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (25,8 mg, 0,054 mmol) como un vidrio opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 480,1. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,87 - 7,95 (1 H, m), 7,19 - 7,33 (6 H, m), 4,72 - 4,83 (2 H, m), 4,22 (1 H, dd, *J*=11,33, 5,54 Hz), 4,02 (1 H, t, *J*=5,67 Hz), 3,87 - 3,95 (1 H, m), 3,09 (6 H, s), 2,33 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 67A*.

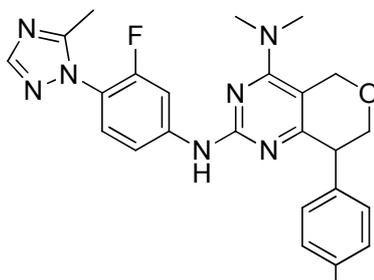
10

15

Ejemplo 67B

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



Enantiómero B del Ejemplo 67 Cl

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 67*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, 40 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (25,8 mg, 0,054 mmol) como un vidrio opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 480,1. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,87 - 7,94 (1 H, m), 7,20 - 7,31 (6 H, m), 4,72 - 4,84 (2 H, m), 4,22 (1 H, dd, *J*=11,33, 5,54 Hz), 4,02 (1 H, t, *J*=5,79 Hz), 3,92 (1 H, dd, *J*=11,33, 6,04 Hz), 3,09 (6 H, s), 2,33 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 67B*.

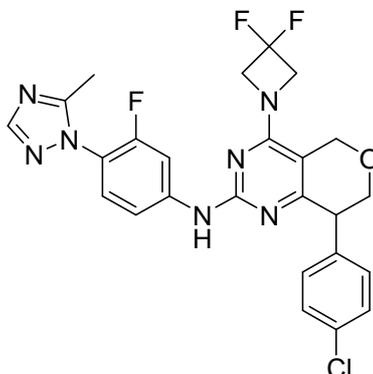
25

30

Ejemplo 68

8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina

5



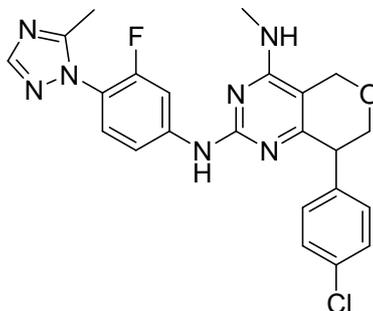
Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (*Preparación Ka*) (128 mg, 0,344 mmol) y 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (66,1 mg, 0,344 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar 8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina, TFA (120 mg, 0,187 mmol, 54,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 528,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 - 8,10 (1 H, m), 7,75 - 7,85 (1 H, m), 7,25 - 7,50 (6 H, m), 4,70 - 4,96 (6 H, m), 4,13 - 4,24 (1 H, m), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 3,96 (1 H, dd, J=11,44, 4,73 Hz), 2,32 - 2,44 (3 H, m).

10

15

Ejemplo 69

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



20

Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Kb*) (150 mg, 0,484 mmol) y 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (93 mg, 0,484 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (120 mg, 0,207 mmol, 42,8 % de rendimiento) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 466,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (1 H, s), 7,89 - 7,96 (1 H, m), 7,57 (1 H, t, J=8,55 Hz), 7,47 - 7,52 (1 H, m), 7,42 - 7,46 (2 H, m), 7,34 - 7,40 (2 H, m), 4,53 - 4,74 (2 H, m), 4,18 (1 H, dd, J=11,44, 4,43 Hz), 4,07 - 4,13 (1 H, m), 3,95 (1 H, dd, J=11,44, 4,12 Hz), 3,17 (3 H, s), 2,42 (3 H, s).

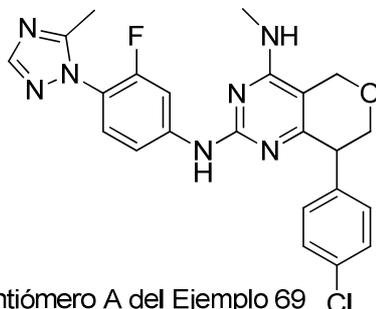
25

30

Ejemplo 69A

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Enantiómero A del Ejemplo 69

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 69*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, 20 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (52,4 mg, 0,112 mmol) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 466,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 - 8,13 (2 H, m), 7,17 - 7,41 (6 H, m), 4,48 - 4,72 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,29, 4,58 Hz), 3,98 (1 H, dd, J=11,44, 5,04 Hz), 3,93 (1 H, d, J=4,88 Hz), 2,99 - 3,08 (3 H, m), 2,35 - 2,42 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 69A*.

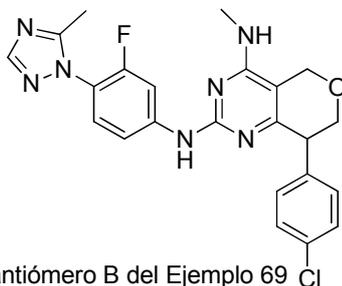
10

15

Ejemplo 69B

8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



Enantiómero B del Ejemplo 69

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 69*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μ M, 20 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (45,9 mg, 0,099 mmol) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 466,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 - 8,06 (2 H, m), 7,25 - 7,35 (6 H, m), 4,52 - 4,68 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,29, 4,88 Hz), 3,96 - 4,02 (1 H, m), 3,92 (1 H, t, J=4,88 Hz), 3,05 (3 H, s), 2,38 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 69B*.

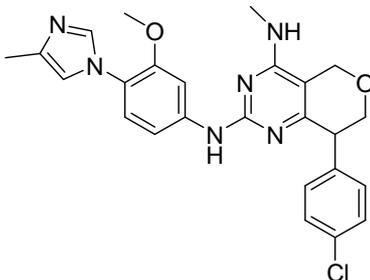
25

30

Ejemplo 70

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

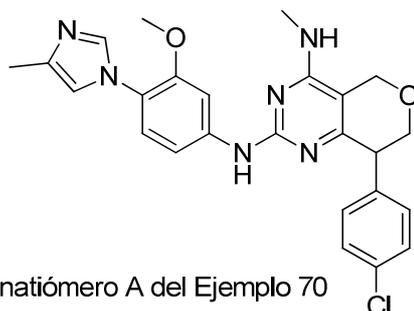
35



Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Kb*) (105,5 mg, 0,340 mmol) y 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)anilina (*Preparación E*) (69,1 mg, 0,340 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (120 mg, 0,203 mmol, 59,7 % de rendimiento) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 477,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 9,11 (1 H, s), 7,76 (1 H, s ancho), 7,51 - 7,59 (2 H, m), 7,34 - 7,46 (4 H, m), 7,26 - 7,33 (1 H, m), 4,52 - 4,75 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,44, 4,43 Hz), 4,08 (1 H, s ancho), 3,88 - 4,04 (4 H, m), 3,17 (3 H, s), 2,44 (3 H, s).

Ejemplo 70A

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

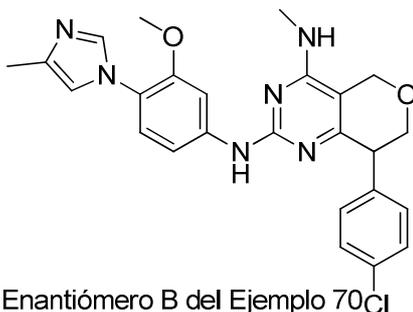


Enantiómero A del Ejemplo 70

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 70*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μM, 20 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) como un vidrio amarillo opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 477,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,62 (1 H, s ancho), 7,30 (2 H, d, J=8,55 Hz), 7,19 - 7,28 (2 H, m), 7,06 - 7,15 (1 H, m), 6,94 (2 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,48 - 4,67 (2 H, m), 4,06 - 4,18 (1 H, m), 3,84 - 3,96 (2 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,04 (3 H, s), 2,22 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 70A*.

Ejemplo 70B

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



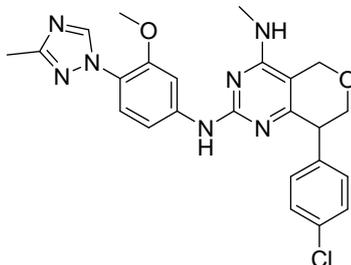
Enantiómero B del Ejemplo 70

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 70*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (AD-H 30 x 250 mm, 5 μM, 20 % MeOH (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) como un vidrio amarillo opaco. CL-EM (M+H)⁺ = 477,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,85 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,60 - 7,64 (1 H, m), 7,27 - 7,32 (2 H, m), 7,19 - 7,24 (2 H, m), 7,06 - 7,11 (1 H, m), 6,90 - 6,96 (2 H, m), 4,48 - 4,64 (2 H, m), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 3,84 - 3,92 (2 H, m), 3,51 - 3,57 (3 H, m), 3,01 - 3,06 (3 H, m), 2,19 - 2,25 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 70B*.

Ejemplo 71

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



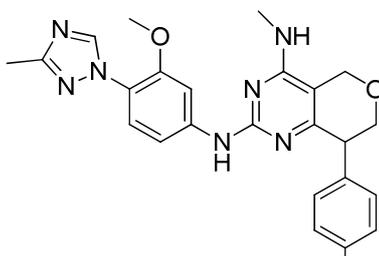
Se combinaron 2-cloro-8-(4-clorofenil)-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Kb*) (105,5 mg, 0,340 mmol) y 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación D*) (69,5 mg, 0,340 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (120 mg, 0,203 mmol, 59,6 % de rendimiento) como un vidrio incoloro transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 478,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,85 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,41 - 7,48 (2 H, m), 7,33 - 7,40 (2 H, m), 7,18 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,52 - 4,73 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,44, 4,42 Hz), 4,08 (1 H, s ancho), 3,94 (1 H, dd, J=11,60, 3,97 Hz), 3,91 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 2,45 (3 H, s).

15

Ejemplo 71A

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

20



Enantiómero A del Ejemplo 71 Cl

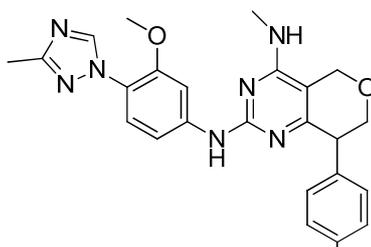
Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 71*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (24 mg, 0,050 mmol) como un vidrio color castaño fragmentado. CL-EM (M+H)⁺ = 478,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,37 (1 H, d, J=8,85 Hz), 7,29 - 7,34 (2 H, m), 7,21 - 7,26 (2 H, m), 6,98 (1 H, dd, J=8,70, 2,29 Hz), 4,50 - 4,66 (2 H, m), 4,13 (1 H, dd, J=10,68, 3,97 Hz), 3,85 - 3,95 (2 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 2,42 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 71A*.

30

Ejemplo 71B

8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

35

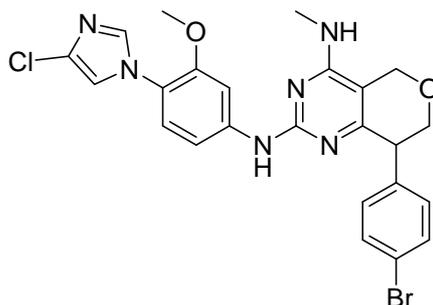


Enantiómero B del Ejemplo 71 Cl

Se separó 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 71*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OD-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (22 mg, 0,046 mmol) como un vidrio color castaño fragmentado. CL-EM (M+H)⁺ = 478,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,57 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,36 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,20 - 7,26 (2 H, m), 6,98 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,50 - 4,66 (2 H, m), 4,13 (1 H, dd, J=10,68, 3,97 Hz), 3,84 - 3,95 (2 H, m), 3,59 (3 H, s), 3,04 (3 H, s), 2,41 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 71B*.

10 *Ejemplo 72*

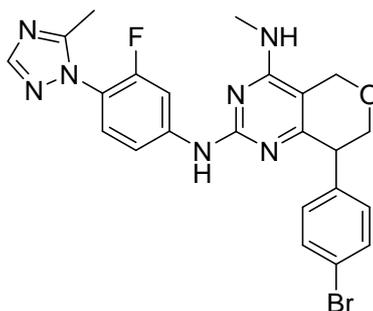
8-(4-bromofenil)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



15 Se combinaron 8-(4-bromofenil)-2-cloro-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación La*) (95 mg, 0,268 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (90 mg, 0,402 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar 8-(4-bromofenil)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (38,5 mg, 0,059 mmol, 21,91 % de rendimiento) como un sólido color castaño. CL-EM (M+H)⁺ = 541,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (1 H, s ancho), 7,70 (1 H, s ancho), 7,17 - 7,42 (7 H, m), 6,96 - 7,06 (1 H, m), 4,52 - 4,72 (2 H, m), 4,13 - 4,23 (1 H, m), 3,98 (1 H, s ancho), 3,87 - 3,96 (1 H, m), 3,62 (3 H, d, J=7,02 Hz), 3,06 - 3,16 (3 H, m).

25 *Ejemplo 73*

8-(4-bromofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



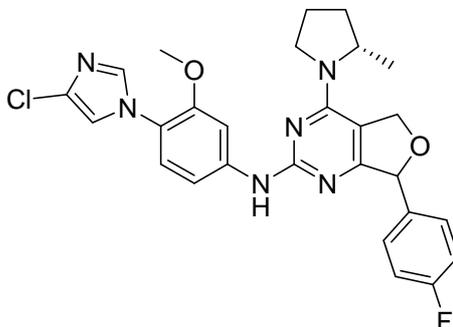
30 Se combinaron 8-(4-bromofenil)-2-cloro-N-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (*Preparación La*) (95 mg, 0,268 mmol) y 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (77 mg, 0,402 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 16* para dar 8-(4-bromofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (23 mg, 0,037 mmol, 13,75 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 510,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (2 H, s ancho), 7,25 - 7,45 (7 H, m), 7,00 - 7,12 (1 H, m), 4,53 - 4,73 (2 H, m), 4,17 (1 H, dd, J=11,29, 4,88 Hz), 4,00 - 4,09 (1 H, m), 3,89 - 3,99 (1 H, m), 3,71 (3 H, s ancho), 3,12 (3 H, s).

40

Ejemplos 74A y 74B

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

5

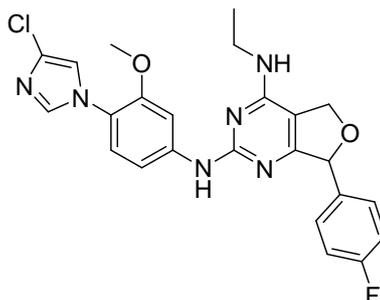


Diastereómeros discretos

- 10 A una mezcla de (*S*)-2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidina (Preparación Me) (192,0 mg, 0,575 mmol), 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (154 mg, 0,690 mmol), XANTPHOS (33,3 mg, 0,058 mmol), Pd2(*dba*)3 (26,3 mg, 0,029 mmol), y Cs2CO3 (562 mg, 1,726 mmol) se añadió dioxano (2397 μ l). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un vial tapado y se calentó a 100 °C durante la
- 15 evaporación rotatoria. El residuo se colocó sobre gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex obteniendo (*S*)-*N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (189 mg, 0,363 mmol, 63,1 % de rendimiento) as a mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por cromatografía quiral SFC (columna Chiralcel OJ, MeOH al 40 % MeOH (DEA al 0,1 %) en CO₂) para proporcionar los Ejemplos 74A y 74B.
- 20 74A: CL-EM (M+H)⁺ = 521,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,50 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,35 - 7,41 (2 H, m), 7,00 - 7,10 (4 H, m), 6,93 - 6,99 (2 H, m), 5,82 (1 H, t, *J*=2,44 Hz), 5,42 - 5,48 (1 H, m), 5,35 - 5,40 (1 H, m), 5,29 (1 H, s), 3,72 - 3,79 (1 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,55 - 3,63 (1 H, m), 1,97 - 2,14 (3 H, m), 1,71 - 1,76 (1 H, m), 1,26 (3 H, d, *J*=6,41 Hz).

25 *Ejemplo 75*

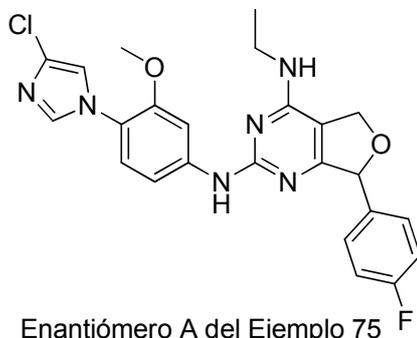
*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina



- 30 A una solución de 2-cloro-*N*-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Preparación Mb) en dioxano (619 μ l) y agua (124 μ l) se añadió 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (29,1 mg, 0,130 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (59,5 mg, 0,065 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (75 mg, 0,130 mmol) y Na₂CO₃ (20,66 mg, 0,195 mmol). La mezcla resultante se llevó hasta 110 °C en un tubo herméticamente cerrado y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, MeOH/CHCl₃) eliminó el ligando Xanteno ya que no precipitó en la columna preparativa. La purificación del aceite resultante por HPLC preparativa (C18, 50 X 250 mm, MeOH/H₂O/TFA) dio *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina, TFA
- 35 (16,94 mg, 0,028 mmol, 21,91 % de rendimiento) como un vidrio transparente. CL-EM (M+H)⁺ = 481,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,86 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,56 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,40 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 7,37 (1 H, d, *J*=1,22 Hz), 7,21 (1 H, dd, *J*=8,55, 2,14 Hz), 7,17 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 6,10 (1 H, t, *J*=3,20 Hz), 5,17 (1 H, dd, *J*=11,44, 3,81 Hz), 5,04 (1 H, dd, *J*=11,60, 2,14 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,66 (2 H, c, *J*=7,32 Hz), 1,32 (3 H, t, *J*=7,32 Hz).
- 40

Ejemplo 75A

*N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



Enantiómero A del Ejemplo 75

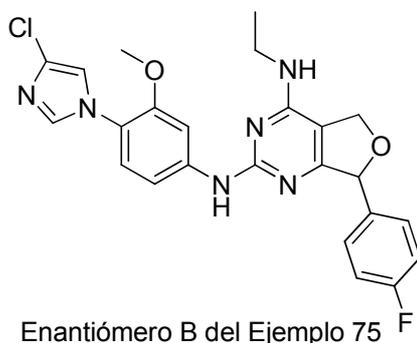
5

Se separó *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 75*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (20,7 mg, 0,043 mmol, 10,71 % de rendimiento) como una espuma blanquecina fragmentada. CL-EM (M+H)⁺ = 481,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 7,68 (1 H, d, *J*=1,22 Hz), 7,36 - 7,42 (2 H, m), 7,22 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,13 - 7,17 (1 H, m), 7,04 - 7,11 (3 H, m), 5,79 (1 H, d, *J*=2,14 Hz), 5,09 - 5,15 (1 H, m), 4,96 - 5,03 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,57 (2 H, c, *J*=7,02 Hz), 1,25 - 1,30 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 75A*.

15

Ejemplo 75

*N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



Enantiómero B del Ejemplo 75

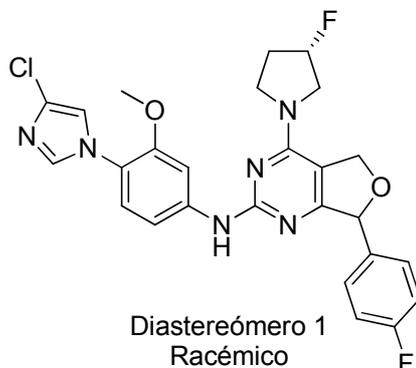
20

Se separó *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 75*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar *N*²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (19,6 mg, 0,041 mmol, 10,14 % de rendimiento) como espuma blanquecina fragmentada. CL-EM (M+H)⁺ = 481,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,87 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,40 (2 H, td, *J*=5,80, 2,44 Hz), 7,23 (1 H, s), 7,14 - 7,18 (1 H, m), 7,06 - 7,12 (3 H, m), 5,80 (1 H, s ancho), 5,13 (1 H, dd, *J*=10,99, 3,05 Hz), 5,00 (1 H, d, *J*=10,99 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,57 (2 H, c, *J*=7,02 Hz), 1,25 - 1,31 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 75 B*.

30

Ejemplo 76

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



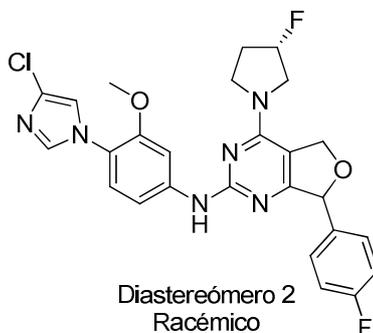
5

Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidina (*Preparación Mc1*) (49 mg, 0,145 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (32,4 mg, 0,145 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina, TFA (diastereómero 1, racemato) (24,18 mg, 0,038 mmol, 26,1 % de rendimiento) como vidrio ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 525,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,92 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,54 (1 H, s ancho), 7,47 - 7,52 (2 H, m), 7,38 - 7,42 (2 H, m), 7,28 (1 H, dd, *J*=8,55, 2,14 Hz), 7,15 - 7,21 (2 H, m), 6,07 - 6,11 (1 H, m), 5,62 (1 H, dd, *J*=10,99, 3,97 Hz), 5,35 - 5,53 (2 H, m), 4,09 - 4,23 (2 H, m), 3,89 - 4,08 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 2,44 (1 H, s ancho), 2,12 - 2,38 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 76*.

15

Ejemplo 77

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

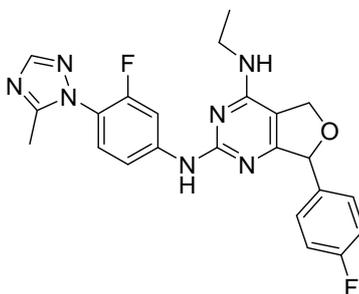


Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidina (*Preparación Mc2*) (40 mg, 0,118 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (26,5 mg, 0,118 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 26* para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2-amina, TFA (diastereómero 2, racemato) (25,75 mg, 0,040 mmol, 34,0 % de rendimiento) como un vidrio ligeramente amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 525,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,88 (1 H, d, *J*=1,22 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,46 - 7,51 (2 H, m), 7,36 - 7,42 (2 H, m), 7,16 - 7,25 (3 H, m), 6,08 (1 H, t, *J*=3,20 Hz), 5,52 - 5,60 (1 H, m), 5,36 - 5,52 (2 H, m), 4,02 - 4,20 (2 H, m), 4,00 (2 H, s), 3,88 - 3,99 (1 H, m), 3,86 (3 H, s), 2,37 - 2,51 (1 H, m), 2,14 - 2,37 (1 H, m). No se determinó la estereoquímica relativa del *Ejemplo 77*.

30

Ejemplo 78

*N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina



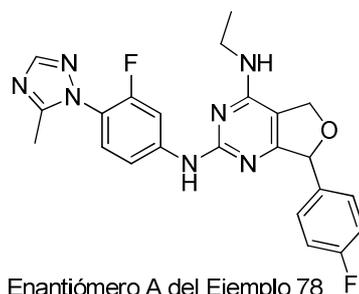
5

Se combinaron 2-cloro-*N*-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (*Preparación Mb*) y 3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (*Preparación C*) (51,6 mg, 0,268 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 75* para dar

10 *N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina, TFA (64,1 mg, 0,114 mmol, 42,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 450,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (1 H, s), 7,96 - 8,02 (1 H, m), 7,42 - 7,53 (4 H, m), 7,17 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 6,04 (1 H, t, *J*=3,05 Hz), 5,18 (1 H, dd, *J*=11,44, 3,51 Hz), 5,02 - 5,08 (1 H, m), 3,64 (2 H, c, *J*=7,12 Hz), 2,42 (3 H, s), 1,34 (3 H, t, *J*=7,17 Hz).

15 *Ejemplo 78A*

*N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina



Enantiómero A del Ejemplo 78 F

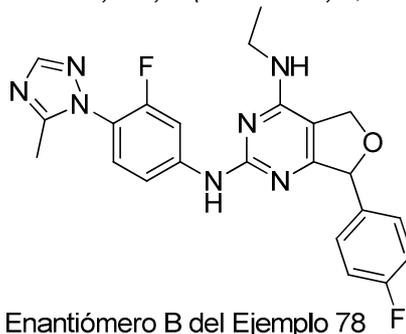
20

Se separó *N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 78*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar *N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (25,8 mg, 0,057 mmol, 21,40 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 450,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,15 (1 H, dd, *J*=13,89, 2,29 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,39 - 7,47 (3 H, m), 7,33 (1 H, t, *J*=8,55 Hz), 7,07 - 7,12 (2 H, m), 5,84 (1 H, t, *J*=2,59 Hz), 5,14 (1 H, dd, *J*=11,29, 3,36 Hz), 5,03 (1 H, dd, *J*=11,14, 1,68 Hz), 3,53 - 3,61 (2 H, m), 2,39 (3 H, s), 1,27 - 1,32 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 78A*.

25

30 *Ejemplo 78B*

*N*⁴-etil-*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-*d*]pirimidin-2,4-diamina



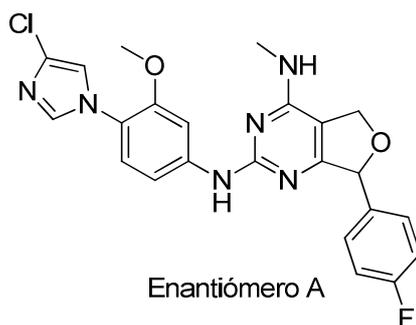
Enantiómero B del Ejemplo 78 F

35

Se separó N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 78*) mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 30 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (24,6 mg, 0,055 mmol, 20,40 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 450,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 - 8,06 (1 H, m), 7,94 (1 H, s), 7,36 - 7,42 (2 H, m), 7,23 - 7,29 (1 H, m), 7,12 (1 H, dd, J=8,55, 1,83 Hz), 7,02 - 7,08 (2 H, m), 5,86 (1 H, d, J=2,44 Hz), 5,01 - 5,21 (2 H, m), 3,50 - 3,60 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 1,27 - 1,33 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 78B*.

10 *Ejemplo 79A*

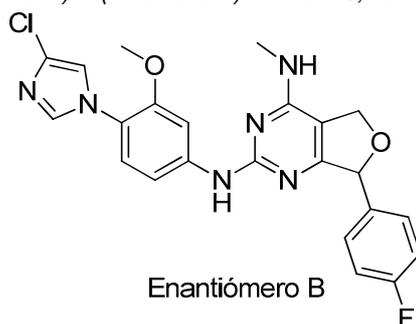
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Ma*) (149 mg, 0,533 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (119 mg, 0,533 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 75* para dar el racemato N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina que se separó mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (primero en eluir, enantiómero A) (18,3 mg, 0,039 mmol, 7,36 % de rendimiento) como una espuma blanca fragmentada. CL-EM (M+H)⁺ = 467,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,89 - 7,94 (1 H, m), 7,65 - 7,69 (1 H, m), 7,36 - 7,42 (2 H, m), 7,20 - 7,24 (1 H, m), 7,13 - 7,18 (1 H, m), 7,03 - 7,12 (3 H, m), 5,79 (1 H, s ancho), 5,08 - 5,16 (1 H, m), 4,95 - 5,03 (1 H, m), 3,68 - 3,73 (3 H, m), 3,02 - 3,07 (3 H, m). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 79A*.

25 *Ejemplo 79B*

N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

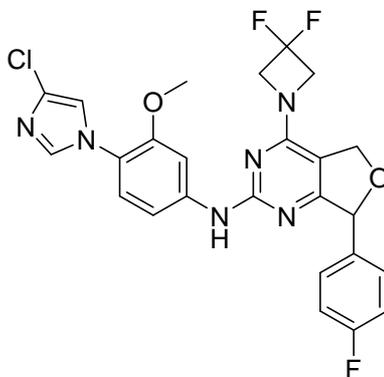


Se combinaron 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (*Preparación Ma*) (149 mg, 0,533 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (*Preparación A*) (119 mg, 0,533 mmol) y se purificó según el *Ejemplo 75* para dar el racemato N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina que se separó mediante varias inyecciones de SFC quiral (OJ-H 30 x 250 mm, 5 μM, MeOH al 35 % (DEA al 0,1 %)/CO₂) para dar N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (segundo en eluir, enantiómero B) (22,1 mg, 0,047 mmol, 8,89 % de rendimiento) como una espuma ligeramente amarilla fragmentada. CL-EM (M+H)⁺ = 467,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,92 (1 H, d, J=2,14 Hz), 7,68 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,39 (2 H, dd, J=8,70, 5,34 Hz), 7,22 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,15 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,04 - 7,11 (3 H, m), 5,79 (1 H, s ancho), 5,12 (1 H, dd, J=10,99, 3,36 Hz), 4,99 (1 H, d, J=10,99 Hz), 3,70 (3 H, s), 3,05 (3 H, s). No se determinó la estereoquímica absoluta del *Ejemplo 79B*.

Ejemplo 80

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina

5



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,102 g, 0,560 mmol), Preparación Ma (0,160 g, 0,560 mmol), Na₂CO₃ (0,119 g, 0,110 mmol) y xantphos (0,325 g, 0,560 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,310 g, 0,21 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) usando acetato de etilo al 21 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,90 g, 40 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 529,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,6 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,76-7,41 (3H, m), 7,23-7,13 (4H, m), 5,87 (1H, s), 5,33 (1H, dd, J = 11,1, 3,2 Hz), 5,17 (1H, dd, J = 11,1, 3,2), 4,67 (4H, m), 3,72 (3H, s).

15

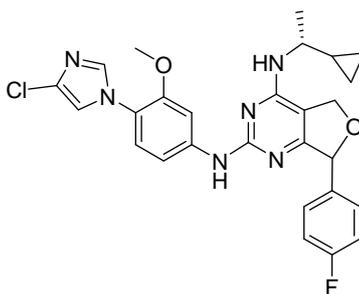
20

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 80A y 80B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 81

25

N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-((R)-1-ciclopropiletíl)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



30

Mezcla diastereomérica

Se hizo reaccionar 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletíl)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (Preparación Mf) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-((R)-1-ciclopropiletíl)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA como una mezcla de 2 diastereómeros (Ejemplo 81). CL-EM (M+H)⁺ = 521,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,82 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 3 H) 7,38 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 6,08 (s ancho, 1 H) 5,21 (dd, J=11,60, 3,05 Hz, 1 H) 5,07 (dd, J=11,44, 2,59 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,30(m, 1 H) 1,38 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 1,06 - 1,13 (m, 1 H) 0,59 - 0,66 (m, 1 H) 0,54 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 0,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 0,28 (d, J=4,88 Hz, 1 H).

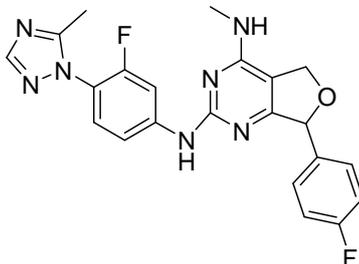
35

40

Ejemplo 82

N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA

5



Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-N-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-amina (Preparación Ma) como se describe en el Ejemplo 112 con 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación C) para dar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 82). CL-EM (M+H)⁺ = 436,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,16 (dd, J=13,89, 2,29 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (t, J=8,70 Hz, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 5,85 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 5,16 (s ancho, 1 H) 5,04 (s ancho, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H).

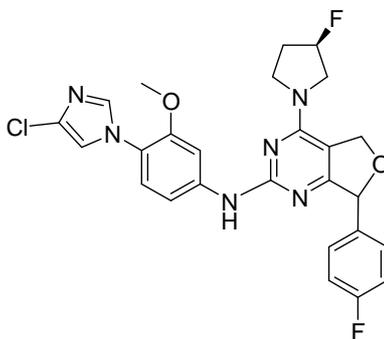
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 82A y 82B como aminas libres, que tuvieron idénticos datos espectrales.

15

Ejemplo 83

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina, 2 TFA

20



Mezcla diastereomérica

Se hizo reaccionar 2-cloro-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación Mg) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina, 2 TFA como una mezcla de dos diastereómeros (Ejemplo 83). CL-EM (M+H)⁺ = 525,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (s ancho, 1 H) 7,57 (s ancho, 1 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 6,00 - 6,11 (m, 1 H) 5,38 - 5,50 (m, 3 H) 4,10 (s ancho, 2 H) 3,90 (s ancho, 2 H) 2,31 - 2,51 (m, 2 H).

30

La mezcla de dos diastereómeros se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos diastereómeros Ejemplo 83A y 83B como aminas libres

Ejemplo 83A: CL-EM (M+H)⁺ = 525,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,70, 5,34 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 4 H) 5,77 (s ancho, 1 H) 5,50 - 5,59 (m, 1 H) 5,27 - 5,39 (m, 2 H) 4,00 (d, J=11,90 Hz, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 2 H) 3,63 - 3,82 (m, 4 H) 2,26 - 2,42 (m, 2 H).

35

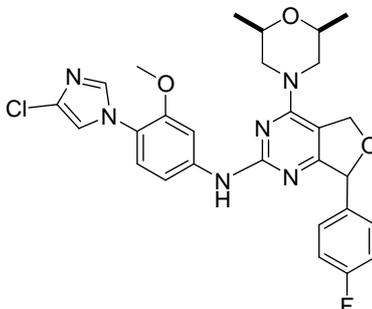
Ejemplo 83B: CL-EM (M+H)⁺ = 525,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,81 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,24 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,05 - 7,16 (m, 3 H) 5,80 (t, J=2,59 Hz, 1 H) 5,51 (dd, J=10,38, 3,05 Hz, 1 H) 5,36 - 5,46 (m, 2 H) 3,91 (m, 2 H) 3,66 - 3,86 (m, 5 H) 2,23 - 2,42 (m, 2 H).

40

Ejemplo 84

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina, 2 TFA

5



Se hizo reaccionar 2-cloro-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina (Preparación Mh) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina, 2 TFA (Ejemplo 84). CL-EM (M+H)⁺ = 551,2. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,01 - 7,18 (m, 3 H) 5,91 (t, J=2,77 Hz, 1 H) 5,42 (dd, J=10,45, 3,40 Hz, 1 H) 5,28 (dd, J=10,32, 2,27 Hz, 1 H) 4,16 (s ancho, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 5 H) 2,81 (ddd, J=13,41, 10,51, 3,53 Hz, 2 H) 1,21 (d, J=6,04 Hz, 6 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 84A y 84B como aminas libres.

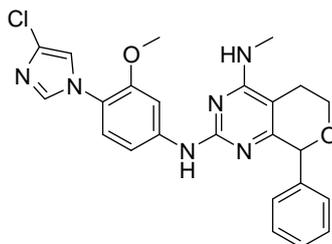
CL-EM (M+H)⁺ = 551,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,77 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,24 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 5,80 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 5,42 (dd, J=10,38, 3,05 Hz, 1 H) 5,28 (dd, J=10,38, 1,83 Hz, 1 H) 4,16 (s ancho, 2 H) 3,61 - 3,76 (m, 5 H) 2,60 - 2,80 (m, 2 H) 1,23 (d, J=6,41 Hz, 6 H).

20

Ejemplo 85

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

25

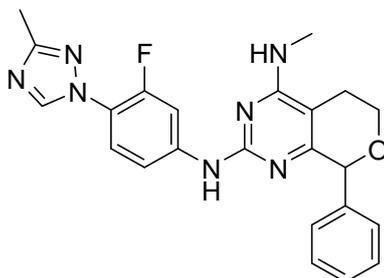


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,168 g, 0,75 mmol), Preparación Na (0,23 g, 0,834 mmol), Na₂CO₃ (0,176 g, 1,6 mmol) y xantphos (0,482 g, 0,834 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,38 g, 0,417 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,140 g, 36,2 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 463,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,06 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,36-7,30 (5H, m), 7,13 (2H, m), 6,94 (1H, m), 5,43 (1H, s), 3,95 (1H, m), 3,81 (1H, s), 3,53 (3H, s), 2,97 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,52 (1H, m), 2,45 (1H, m).

40

Ejemplo 86

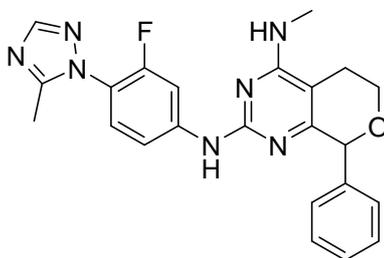
N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



5 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,119 g, 0,62 mmol), Preparación Na (0,19 g, 0,68 mmol), Na₂CO₃ (0,146 g, 1,37 mmol) y xantphos (0,399 g, 0,689 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,315 g, 0,344 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,120 g, 30 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 432,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,33 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,42-7,24 (7H, m), 6,98 (1H, s ancho), 5,44 (1H, s), 4,06 (1H, m), 3,84 (1H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,59 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,34 (3H, s).

Ejemplo 87

N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

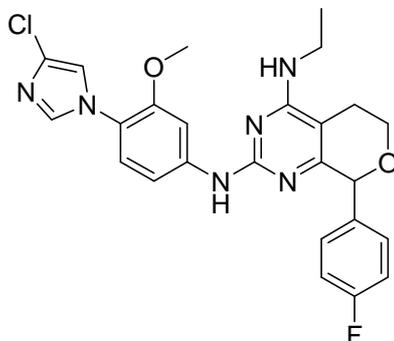


25 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,119 g, 0,62 mmol), Preparación Na (0,19 g, 0,68 mmol), Na₂CO₃ (0,146 g, 1,37 mmol) y xantphos (0,399 g, 0,689 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,315 g, 0,344 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,130 g, 44 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 432,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,38 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,34-7,27 (6H, m), 6,99 (1H, s ancho), 5,43 (1H, s), 4,06 (1H, m), 3,83 (1H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,4,0 Hz), 2,51 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,27 (3H, s).

Ejemplo 88

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

5



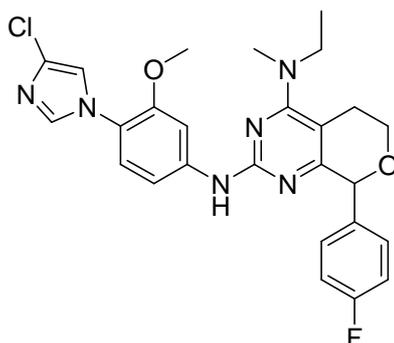
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,09 g, 0,38 mmol), Preparación Oa (0,15 g, 0,48 mmol), Na₂CO₃ (0,103 g, 0,97 mmol) y xantphos (0,282 g, 0,41 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,270 g, 0,24 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,90 g, 55 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 495,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,06 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,33-7,44 (2H, m), 7,14-7,15 (4H, m), 6,92 (1H, m), 5,44 (1H, s), 3,96 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,50 (2H, m), 2,45 (2H, m), 1,21 (3H, m).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 88A y 88B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 89

25

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



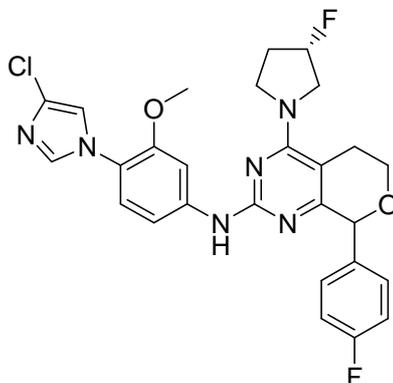
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,029 g, 0,10 mmol), Preparación Ob (0,050 g, 0,14 mmol), Na₂CO₃ (0,030 g, 0,28 mmol) y xantphos (0,080 g, 0,14 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,078 g, 0,07 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,020 g, 30 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 509,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,12 (1H, s), 7,75-7,81 (2H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,15-7,24 (4H, m), 5,51 (1H, s), 4,03 (1H, m), 3,49-3,67 (5H, m), 3,09 (3H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 2,51-

40

2,59 (2H, m), 1,22 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Ejemplo 90A

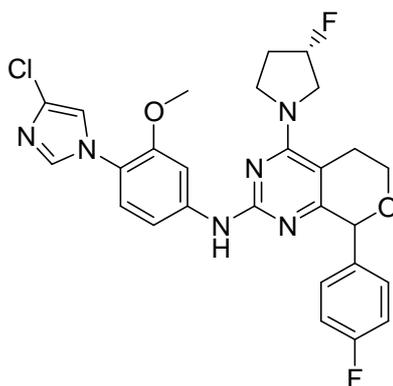
- 5 *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5*H*-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2-amina



- 10 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,063 g, 0,20 mmol), Preparación Oc1 (0,110 g, 0,3 mmol), Na_2CO_3 (0,066 g, 0,6 mmol) y xantphos (0,181 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,172 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5*H*-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (0,050 g, 60 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,12 (1H, s), 7,75 (2H, m), 7,39-7,44 (3H, m), 7,15-7,22 (4H, m), 5,50 (1H, s), 5,38 (1H, m), 3,82-4,09 (6H, m), 3,68 (3H, s), 2,98 (2H, m), 2,50-2,43 (2H, m).
- 15
- 20

Ejemplo 90B

- 25 *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5*H*-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

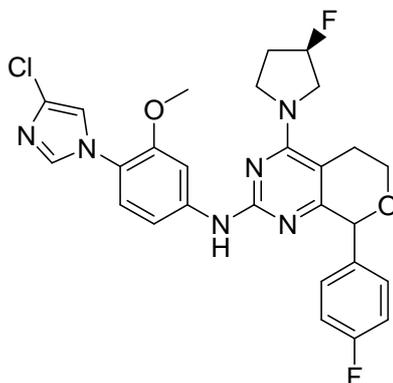


- 30 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,063 g, 0,20 mmol), Preparación Oc2 (0,110 g, 0,3 mmol), Na_2CO_3 (0,066 g, 0,6 mmol) y xantphos (0,181 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,172 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5*H*-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (0,070 g, 63 %) como sólido blanquecino. CL-EM
- 35

(M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,16 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (2H, m), 7,17-7,11 (4H, m), 5,54 (1H, s), 5,43 (1H, m), 4,12-3,57 (6H, m), 3,34 (3H, s), 2,97 (2H, m), 2,50-2,43 (2H, m).

5 Ejemplo 91A

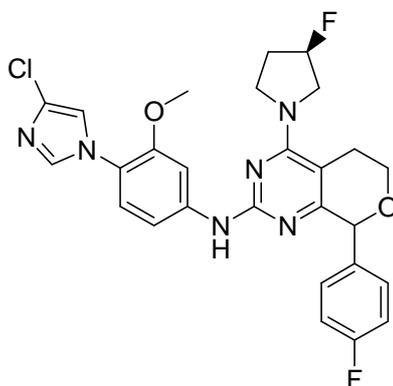
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina



10 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,063 g, 0,20 mmol), Preparación Od1 (0,110 g, 0,3 mmol), Na₂CO₃ (0,066 g, 0,6 mmol) y xantphos (0,181 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,172 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 15 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto 20 bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,040 g, 40 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,25 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,45 (3H, m), 7,21 (4H, m), 5,53 (1H, s), 5,43 (1H, m), 4,12-3,57 (5H, m), 3,34 (3H, s), 3,33 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,31-2,06 (2H, m).

25 Ejemplo 91B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina

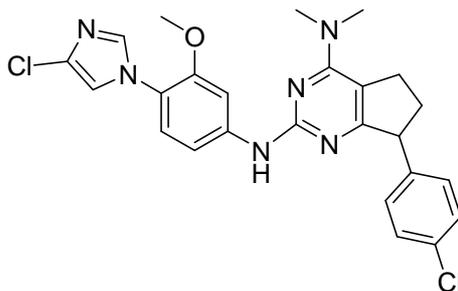


35 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,063 g, 0,20 mmol), Preparación Od2 (0,110 g, 0,3 mmol), Na₂CO₃ (0,066 g, 0,6 mmol) y xantphos (0,181 g, 0,3 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,172 g, 0,10 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto

bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo como fase móvil para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5*H*-pirano[3,4-*d*]pirimidin-2-amina (0,039 g, 39 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 539,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,15 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,37 (2H, m), 7,19 (4H, m), 5,54 (1H, s), 5,43 (1H, m), 4,13-3,69 (6H, m), 3,33 (3H, s), 2,96 (2H, m), 2,24-1,91 (2H, m).

Ejemplo 92

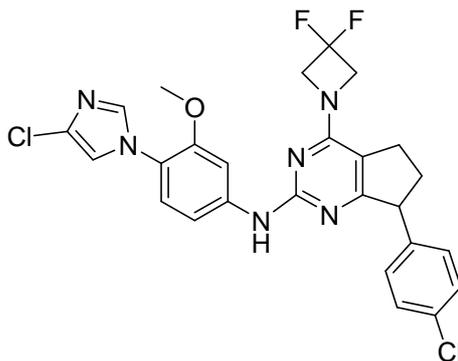
*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



Se añadió 2-cloro-7-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (98 mg, 0,318 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (71,1 mg, 0,318 mmol) en ácido acético (1,000 ml) y THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante la noche. Se observó conversión parcial al producto deseado. La reacción se calentó de nuevo a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (17,2 mg, 0,028 mmol, 8,70 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 495,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (1H, s), 7,61 - 7,72 (1H, m), 7,34 - 7,42 (2H, m), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,21 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,16 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 7,06 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 4,30 - 4,41 (1H, m), 3,82 (6H, s), 3,48 (1H, s ancho), 3,31 - 3,39 (2H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 2,58 - 2,80 (2H, m), 2,14 - 2,29 (1H, m).

Ejemplo 93

N-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

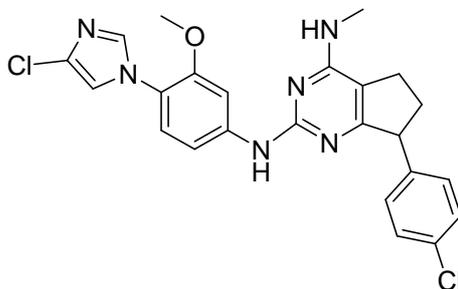


Se añadió 2-cloro-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (70 mg, 0,197 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (52,7 mg, 0,236 mmol) en ácido acético (1 ml) y THF (1,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un microondas durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina, sal TFA (8,7 mg, 0,013 mmol, 6,46 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 543,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,85 - 11,99 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,31 (2H, d, *J*=8,2 Hz), 7,19 (3H, t, *J*=8,2 Hz), 7,10 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 4,37 - 4,47 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,45 - 3,51 (1H, m), 3,07 - 3,18 (2H, m), 2,94 - 3,04 (2H, m), 2,67 - 2,81 (2H, m), 2,19 - 2,37 (2H, m).

Ejemplo 94

N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5



Se añadió 2-cloro-7-(4-clorofenil)- N -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (101 mg, 0,343 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (77 mg, 0,343 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se observó conversión parcial al producto deseado. La reacción se calentó de nuevo a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (35,5 mg, 0,059 mmol, 17,19 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 481,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,08 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,48 (2H, d, J =2,1 Hz), 7,30 (2H, d, J =8,2 Hz), 7,20 (1H, d, J =1,5 Hz), 7,13 (2H, d, J =8,5 Hz), 5,83 - 5,93 (1H, m), 4,38 - 4,48 (1H, m), 3,97 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,22 (3H, d, J =4,9 Hz), 2,85 - 2,95 (1H, m), 2,77 (2H, dd, J =8,7, 5,3 Hz), 2,20 - 2,32 (1H, m).

10

15

Ejemplo 94A y 94B

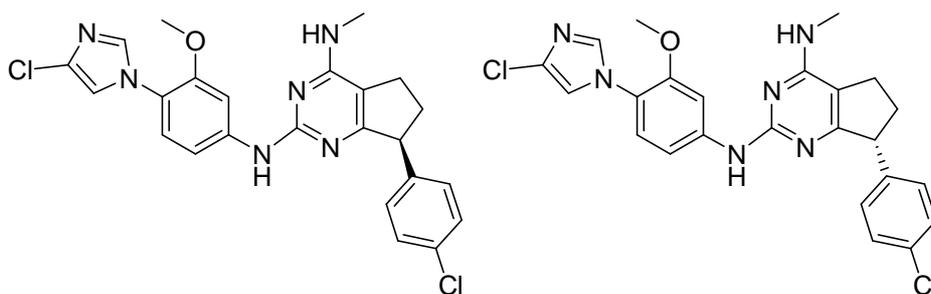
20

(*S*)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

y

25

(*R*)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



30

Se purificó una mezcla racémica de N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)- N^4 -metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (37 mg, 0,077 mmol del Ejemplo 94) usando SFC quiral para proporcionar 10,5 mg de pico A (Ejemplo 94A) y 13,6 mg de pico B (Ejemplo 94B). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 20 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol/cloroformo 50/50 (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 5,3 min, t_R (pico B) 14,9 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (Ejemplos 94A y 94B). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 94).

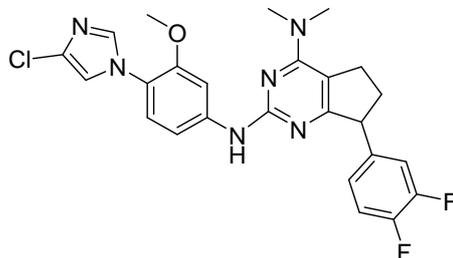
35

40

Ejemplo 95

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



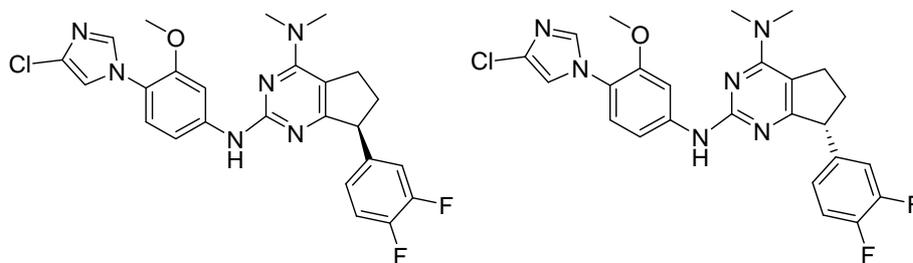
Se añadió 2-cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N,N*-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (178 mg, 0,575 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (141 mg, 0,632 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (144,1 mg, 0,233 mmol, 40,6 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 497,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,53 - 11,67 (1H, m), 8,96 (1H, s ancho), 7,85 - 7,96 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,18 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,00 - 7,16 (4H, m), 4,34 (1H, dd, *J*=9,6, 4,4 Hz), 3,83 (3H, s), 3,30 - 3,57 (6H, m), 3,25 - 3,29 (1H, m), 3,19 - 3,26 (1H, m), 2,61 - 2,72 (1H, m), 2,14 - 2,25 (1H, m).

Ejemplo 95A y 95B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

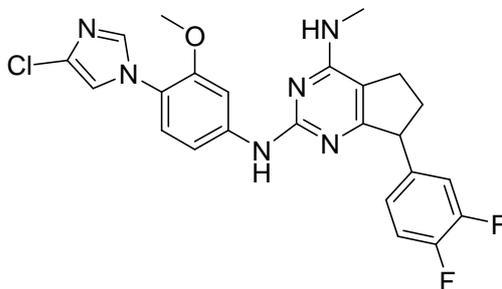


Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (139 mg, 0,28 mmol del *Ejemplo 95*) usando SFC quiral para proporcionar 47,6 mg de pico A (*Ejemplo 95A*) y 47,3 mg de pico B (*Ejemplo 95B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 8 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,6 min, *t*_R (pico B) 6,3 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 95A* y *95B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 95*).

Ejemplo 96

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



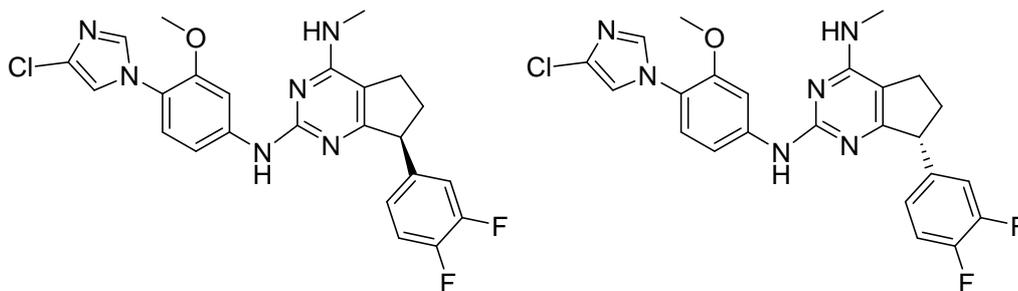
Se añadió 2-cloro-7-(3,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (154 mg, 0,521 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (175 mg, 0,781 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (22,3 mg, 0,034 mmol, 6,46 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 483,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,84 (1H, s), 7,83 - 7,89 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,41 - 7,46 (1H, m), 7,17 - 7,21 (1H, m), 7,10 (2H, s), 6,98 - 7,05 (2H, m), 5,79 - 5,90 (1H, m), 4,38 - 4,45 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,20 - 3,25 (3H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 2,70 - 2,81 (2H, m), 2,20 - 2,32 (1H, m).

Ejemplo 96A y 96B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



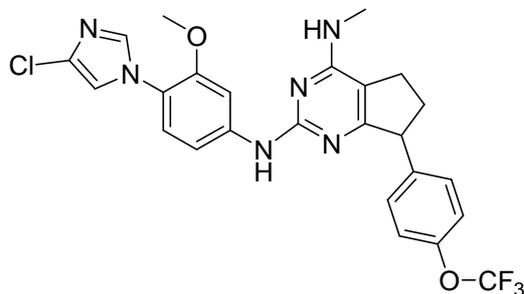
Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (1,4 g, 2,345 mmol del *Ejemplo 96*) usando SFC quiral para proporcionar 475 mg de pico A (*Ejemplo 96A*) y 435 mg de pico B (*Ejemplo 96B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), 25 % metanol (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 14 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 6,1 min, *t*_R (pico B) 9,2 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 96A y 96B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 96*).

35

Ejemplo 97

N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5



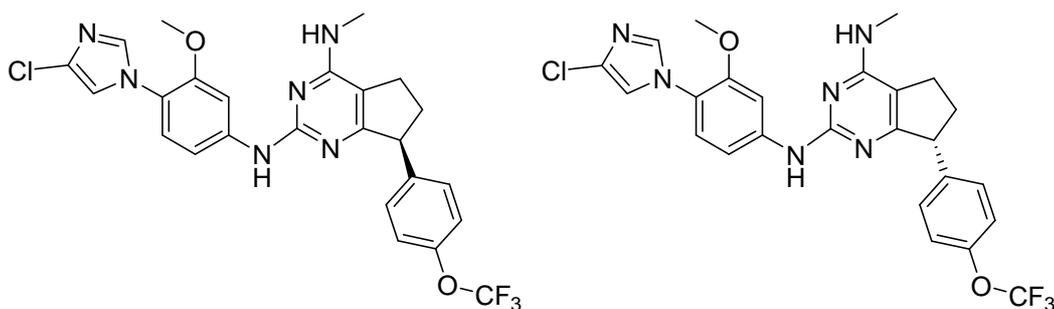
Se añadió 2-cloro- N -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (220 mg, 0,640 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (215 mg, 0,960 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (92 mg, 0,172 mmol, 26,8 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 531,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93 (1H, s), 7,66 (1H, s ancho), 7,50 (1H, s), 7,10 - 7,23 (4H, m), 7,02 (2H, d, *J*=15,3 Hz), 6,83 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 4,70 - 4,83 (1H, m), 4,13 - 4,28 (1H, m), 3,12 (3H, d, *J*=4,9 Hz), 2,74 (1H, s ancho), 2,65 (2H, d, *J*=8,2 Hz), 1,97 - 2,08 (1H, m), 1,25 (3H, s).

Ejemplo 97A y 97B

20 (S)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

y

25 (R)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



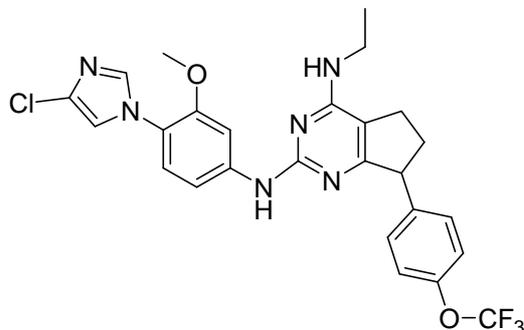
30 Se purificó una mezcla racémica de N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -metil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (86 mg, 0,162 mmol del *Ejemplo 97*) usando SFC quiral para proporcionar 36,6 mg de pico A (*Ejemplo 97A*) y 31,5 mg de pico B (*Ejemplo 97B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 12 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t_R* (pico A) = 3,4 min, *t_R* (pico B) 7,5 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 97A* y *97B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 97*).

35

Ejemplo 98

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



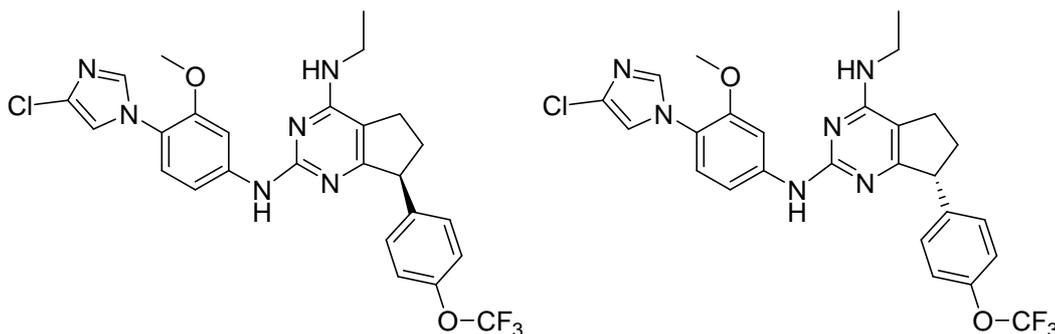
Se añadió 2-cloro-*N*-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (190 mg, 0,531 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (178 mg, 0,797 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (118 mg, 0,174 mmol, 32,7 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 545,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,04 (1H, s), 9,01 (1H, s ancho), 8,29 (1H, s), 7,44 (2H, s), 7,24 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,19 (2H, d, *J*=5,5 Hz), 7,09 - 7,12 (1H, m), 5,93 - 5,99 (1H, m), 4,43 - 4,51 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,62 - 3,74 (2H, m), 3,46 - 3,55 (1H, m), 2,85 - 2,97 (1H, m), 2,71 - 2,82 (2H, m), 2,26 (1H, m), 1,26 - 1,41 (3H, m).

Ejemplo 98A y 98B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



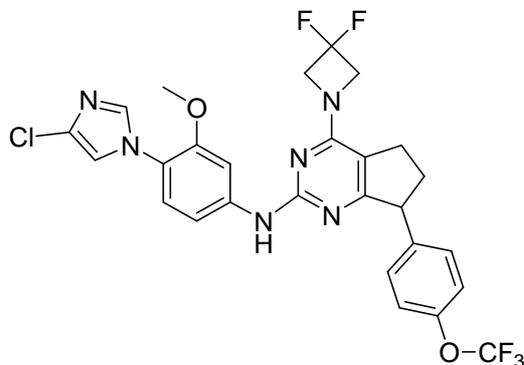
Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (111 mg, 0,204 mmol del *Ejemplo 98*) usando SFC quiral para proporcionar 29,5 mg de pico A (*Ejemplo 98A*) y 37,7 mg de pico B (*Ejemplo 98B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 12 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 3,4 min, *t*_R (pico B) 8,2 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 98A* y *98B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 98*).

40

Ejemplo 99

N-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

5



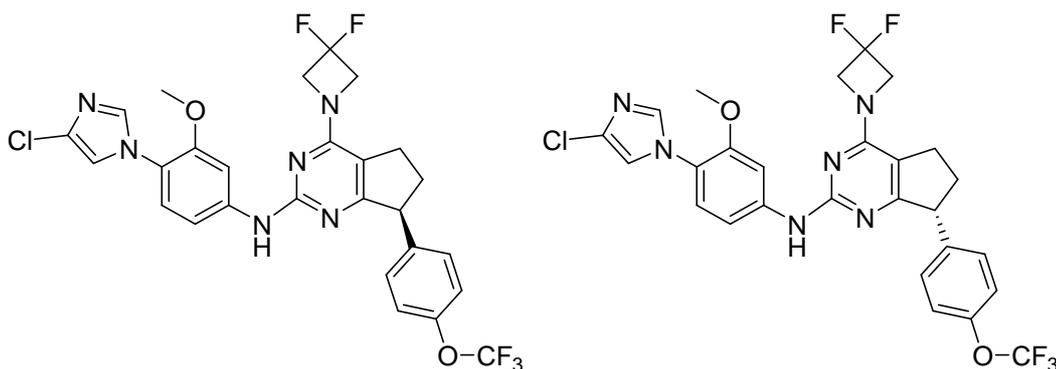
Se añadió 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (244 mg, 0,601 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (202 mg, 0,902 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina, sal TFA (165,2 mg, 0,229 mmol, 38,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 593,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,30 - 7,33 (1H, m), 7,27 - 7,28 (1H, m), 7,16 - 7,22 (3H, m), 7,09 - 7,12 (1H, m), 4,76 (1H, s ancho), 4,46 (1H, dd, *J*=9,5, 4,9 Hz), 3,85 (3H, s), 3,07 - 3,17 (2H, m), 2,95 - 3,04 (2H, m), 2,70 - 2,81 (2H, m), 2,21 - 2,34 (2H, m).

Ejemplo 99A y 99B

(*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

y

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina



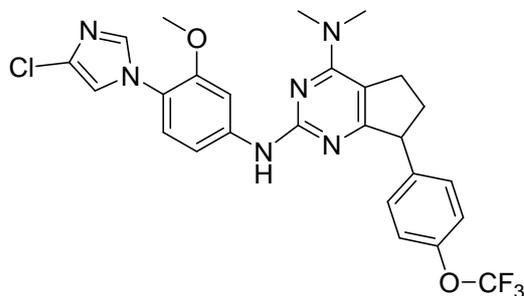
Se purificó una mezcla racémica de *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina (165,2 mg, 0,279 mmol del Ejemplo 99) usando SFC quiral para proporcionar 16,7 mg de pico A (Ejemplo 99A) y 17,0 mg de pico B (Ejemplo 99B). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 20 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t_R* (pico A) = 4,9 min, *t_R* (pico B) 15,0 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (Ejemplos 99A y 99B). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 99).

40

Ejemplo 100

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



Se añadió 2-cloro-*N,N*-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (250 mg, 0,699 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (234 mg, 1,048 mmol) en ácido acético (1 ml) y THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (235 mg, 0,342 mmol, 49,0 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 545,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,18 - 11,39 (1H, m), 8,11 (1H, s), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,30 - 7,34 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,17 - 7,23 (3H, m), 7,12 - 7,15 (1H, m), 4,34 - 4,44 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,50 (4H, s), 3,33 - 3,39 (3H, m), 3,18 - 3,27 (1H, m), 2,57 - 2,78 (1H, m), 2,10 - 2,39 (1H, m).

Ejemplo 100A y 100B

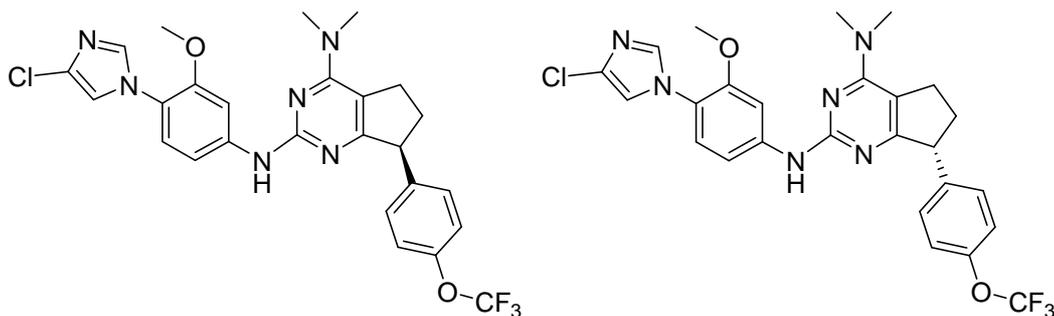
20

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

25

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



30

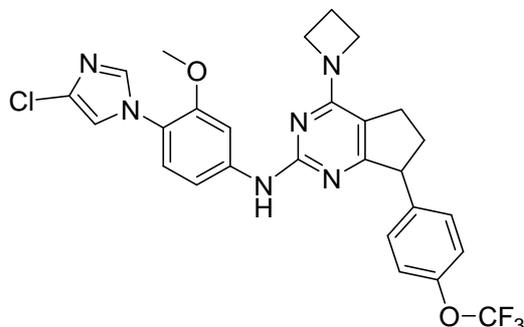
Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (235 mg, 0,431 mmol del *Ejemplo 100*) usando SFC quiral para proporcionar 29,2 mg de pico A (*Ejemplo 100A*) y 29,2 mg de pico B (*Ejemplo 100B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 11 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 3,7 min, *t*_R (pico B) 8,4 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 100A* y *100B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 100*).

40

Ejemplo 101

4-(Azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5



Se añadió 4-(azetidin-1-il)-2-cloro-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (238 mg, 0,644 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (216 mg, 0,965 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar 4-(azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, sal TFA (99,3 mg, 0,148 mmol, 22,99 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 557,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,78 (1H, s), 7,51 - 7,65 (2H, m), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,26 (2H, d, J=3,1 Hz), 7,17 (3H, s), 7,04 (1H, s), 4,58 - 4,71 (2H, m), 4,27 - 4,46 (3H, m), 3,82 (3H, s), 2,91 - 3,17 (2H, m), 2,61 - 2,74 (1H, m), 2,50 - 2,60 (2H, m), 2,14 - 2,30 (1H, m).

15

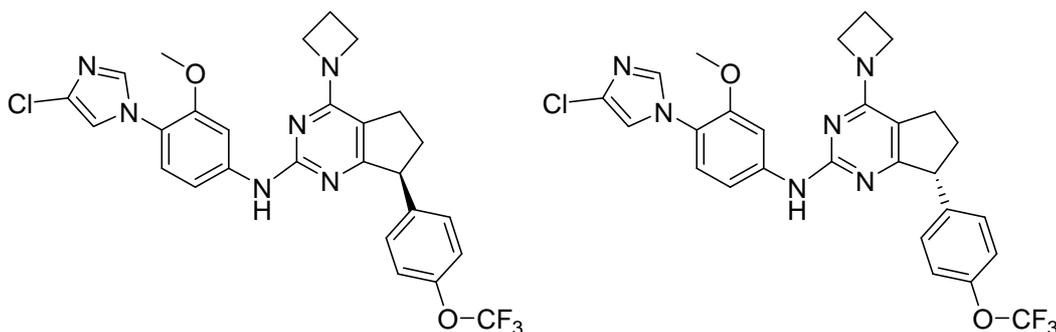
Ejemplo 101A y 101B

(S)-4-(Azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

y

(R)-4-(Azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

25



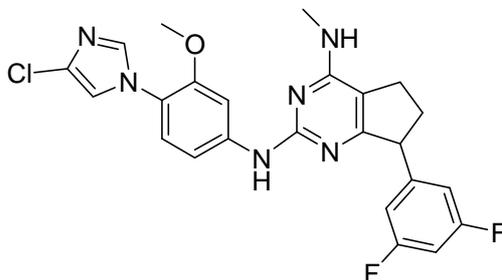
Se purificó una mezcla racémica de 4-(azetidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (92 mg, 0,165 mmol del *Ejemplo 101*) usando SFC quiral para proporcionar 37,6 mg de pico A (*Ejemplo 101A*) y 39,1 mg de pico B (*Ejemplo 101B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 18 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 4,7 min, t_R (pico B) 13,6 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 101A* y *101B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 101*).

35

Ejemplo 102

*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,5-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

5



Se añadió 2-cloro-7-(3,5-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (60 mg, 0,203 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (68,1 mg, 0,304 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(3,5-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (33,6 mg, 0,056 mmol, 27,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 483,0. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,29 - 7,45 (2H, m), 7,22 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 6,86 - 7,03 (3H, m), 4,27 - 4,60 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,24 - 3,48 (5H, m), 3,17 (1H, s), 2,88 - 3,01 (1H, m), 2,67 - 2,87 (1H, m), 2,03 - 2,32 (1H, m).

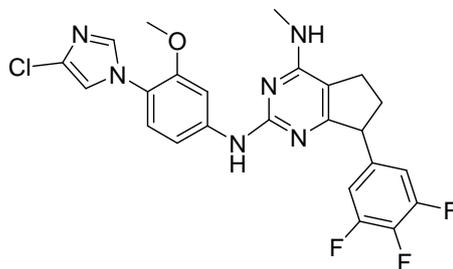
15

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 102A y 102B como aminas libres, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 103

20

*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



25

Se añadió 2-cloro-*N*-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,319 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (107 mg, 0,478 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (36,3 mg, 0,057 mmol, 17,78 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 501,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,88 - 11,96 (1H, m), 7,95 - 8,01 (1H, m), 7,44 - 7,62 (2H, m), 7,09 - 7,19 (1H, m), 6,86 - 6,95 (2H, m), 5,55 - 5,66 (1H, m), 5,26 - 5,39 (1H, m), 4,36 - 4,54 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,22 - 3,33 (3H, m), 2,72 - 2,87 (3H, m), 2,18 - 2,38 (1H, m).

30

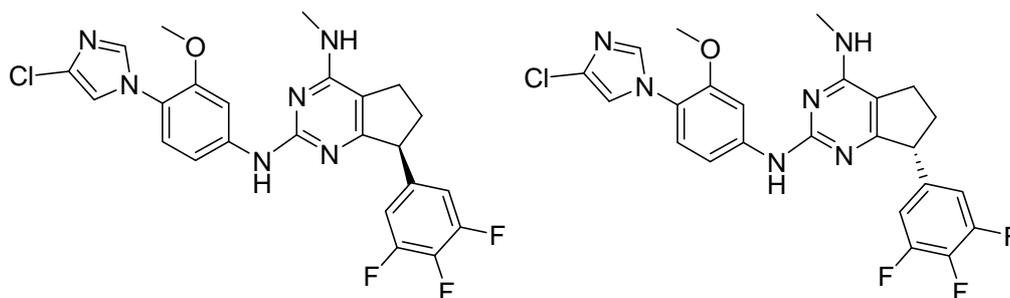
35

Ejemplo 103A y 103B

(S)-*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

y

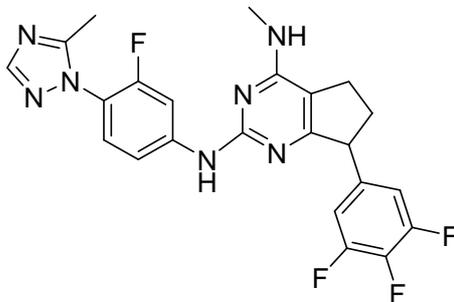
(*R*)-*N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (59,8 mg, 0,119 mmol del *Ejemplo 103*) usando SFC quiral para proporcionar 19,5 mg de pico A (*Ejemplo 103A*) y 34,8 mg de pico B (*Ejemplo 103B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), 20 % metanol (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 16 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 9,7 min, *t*_R (pico B) 11,9 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 103A y 103B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 103*).

Ejemplo 104

*N*²-(3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

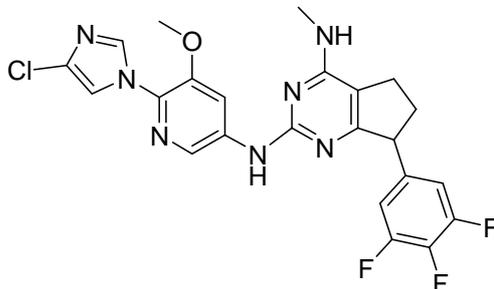


Se añadió 2-cloro-*N*-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (65,3 mg, 0,208 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (40 mg, 0,208 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se observó formación parcial del producto deseado. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(3-fluoro-4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (5,3 mg, 8,99 μmol, 4,32 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 470,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,17 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, *J*=1,8 Hz), 8,05 (1 H, dd, *J*=13,7, 2,1 Hz), 7,80 (1 H, t, *J*=8,7 Hz), 7,44 - 7,65 (1 H, m), 6,74 - 6,99 (2 H, m), 5,33 - 5,66 (1 H, m), 4,34 - 4,67 (1 H, m), 3,42 - 3,74 (2 H, m), 3,29 (3 H, d, *J*=4,9 Hz), 2,70 - 2,99 (2 H, m), 2,57 (2 H, s), 2,14 - 2,38 (1 H, m).

Ejemplo 105

*N*²-(6-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5

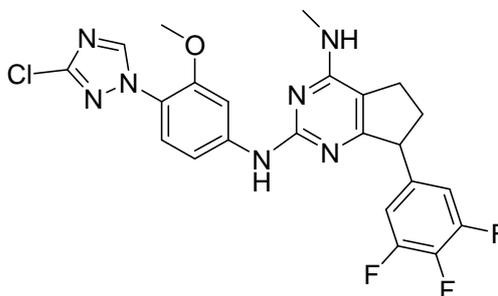


Se añadió 2-cloro-*N*-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,319 mmol) a una solución de 6-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-amina (107 mg, 0,478 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se observó formación parcial del producto deseado. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 6 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(6-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (12,9 mg, 0,021 mmol, 6,50 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 502,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,33 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,61 - 7,89 (2H, m), 6,85 - 7,00 (2H, m), 5,62 - 5,79 (1H, m), 4,36 - 4,49 (1H, m), 4,02 (3H, s), 3,29 (3H, d, *J*=4,9 Hz), 2,88 - 2,98 (1H, m), 2,76 - 2,85 (2H, m), 2,21 - 2,38 (1H, m).

Ejemplo 106

*N*²-(4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

20



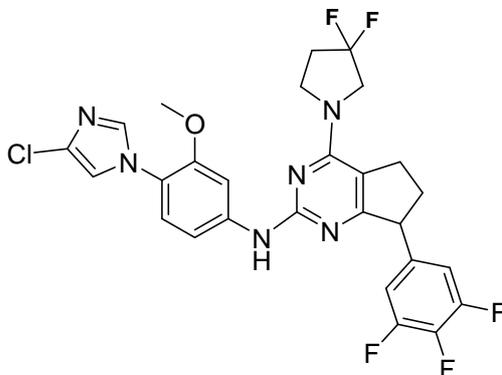
Se añadió 2-cloro-*N*-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (80 mg, 0,255 mmol) a una solución de 4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxianilina (86 mg, 0,383 mmol) en ácido acético (2 ml) y THF (2,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. Se observó formación parcial del producto deseado. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-metil-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (15,5 mg, 0,025 mmol, 9,77 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 502,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,88 - 12,12 (1H, m), 8,63 (1H, s), 7,68 - 7,81 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,92 (1H, t, *J*=7,2 Hz), 3,94 - 3,99 (1H, m), 3,52 (8H, s), 3,22 - 3,29 (1H, m), 2,87 - 3,01 (1H, m), 2,74 - 2,85 (1H, m), 2,22 - 2,38 (1H, m).

35

Ejemplo 107

N-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

5



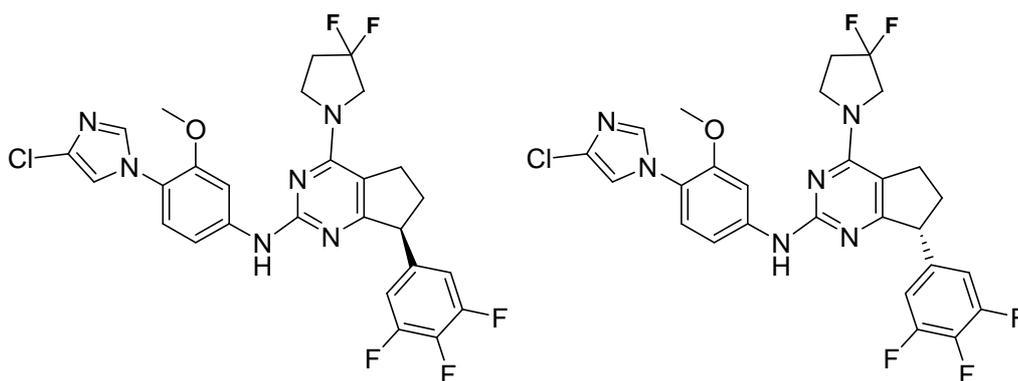
Se añadió 2-cloro-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (105 mg, 0,269 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (90 mg, 0,404 mmol) en ácido acético (1 ml) y THF (1,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina, sal TFA (54,1 mg, 0,074 mmol, 27,3 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 577,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,70 (1H, s), 8,08 - 8,24 (1H, m), 7,40 - 7,57 (1H, m), 7,18 (1H, s), 6,88 - 7,01 (2H, m), 4,37 - 4,45 (1H, m), 4,24 - 4,35 (2H, m), 4,03 - 4,22 (2H, m), 3,98 - 4,03 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,50 - 3,58 (1H, m), 3,15 - 3,42 (2H, m), 2,48 - 2,89 (3H, m), 2,18 - 2,34 (1H, m).

Ejemplo 107A y 107B

(*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

y

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina



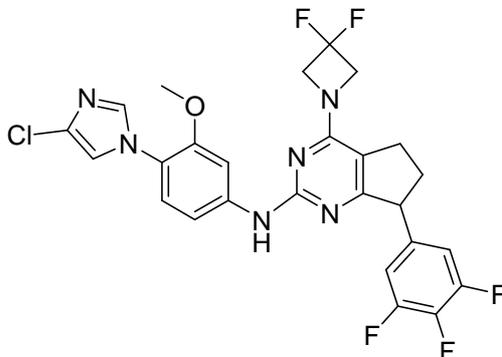
Se purificó una mezcla racémica de *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina (48 mg, 0,083 mmol del *Ejemplo 107*) usando SFC quiral para proporcionar 19,8 mg de pico A (*Ejemplo 107A*) y 17,2 mg de pico B (*Ejemplo 107B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), 25 % metanol (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 30 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t_R* (pico A) = 17,4 min, *t_R* (pico B) 21,2 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 107A* y *107B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 107*).

35

Ejemplo 108

N-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

5



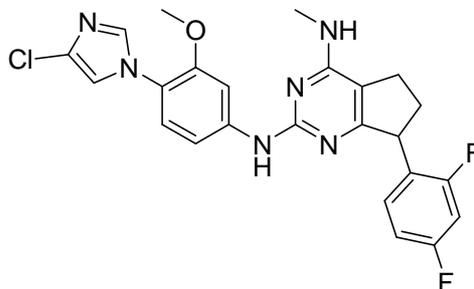
Se añadió 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina (105 mg, 0,279 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (94 mg, 0,419 mmol) en ácido acético (1 ml) y THF (1,000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-7-(3,4,5-trifluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina, sal TFA (31,4 mg, 0,044 mmol, 15,60 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 563,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,87 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,45 (1H, dd, *J*=8,5, 1,5 Hz), 7,36 (1H, s), 7,29 (2H, s), 7,25 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 7,16 (1H, s), 6,91 (2H, t, *J*=6,9 Hz), 4,40 (1H, dd, *J*=9,2, 4,9 Hz), 4,00 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,53 (1 H, s), 3,08 - 3,19 (1H, m), 2,97 - 3,06 (1H, m), 2,72 - 2,84 (1H, m), 2,26 (1H, td, *J*=9,2, 4,3 Hz).

15

Ejemplo 109

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

20



Se calentó 80 °C en un vial tapado durante la noche una solución de 2-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-*N*-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (184,6 mg, 0,624 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (140 mg, 0,624 mmol) en THF (1095 μl) y ácido acético (1095 μl). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se repartió entre solución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina (179,6 mg, 0,372 mmol, 59,6 % de rendimiento) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 483,1. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (1H, d, *J*=2,1 Hz), 7,49 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 7,01 - 7,10 (2H, m), 7,00 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 6,73 - 6,84 (3H, m), 4,44 (1H, s), 3,61 (3H, s), 3,11 (3H, d, *J*=4,9 Hz), 2,59 - 2,77 (2H, m), 1,95 - 2,05 (2H, m).

25

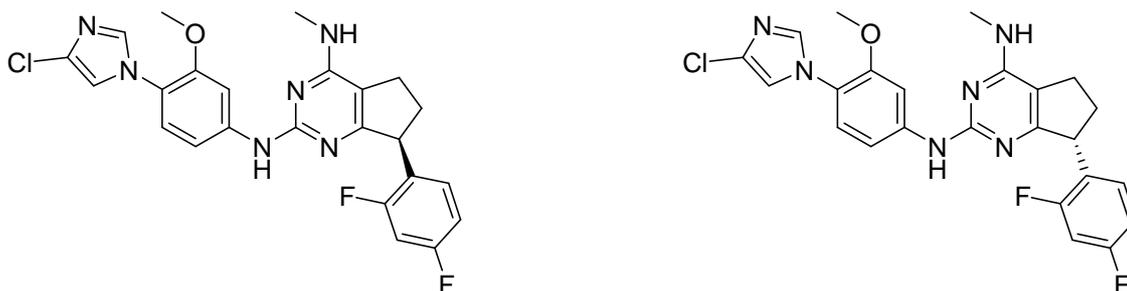
30

Ejemplos 109A y 109B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

40 y

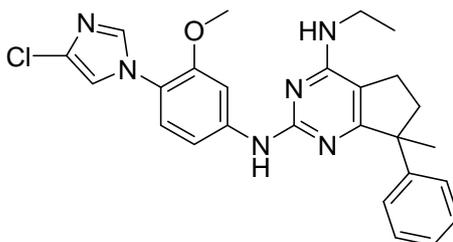
(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-*N*⁴-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5 Se purificó una mezcla racémica de N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (180 mg, 0,206 mmol del *Ejemplo 109*) usando cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) para proporcionar 28,4 mg de pico A (*Ejemplo 109A*) y 27,4 mg de pico B (*Ejemplo 109B*).
 Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (21 x 250 mm, 5 μ M), metanol al 35 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 45 ml/min durante 10 min, absorbancia 268 nm, inyección de 0,75 ml de solución 20 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 3,6 min, t_R (pico B) 7,2 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 109A* y *109B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los
 10 enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 109*).

Ejemplo 110

15 N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

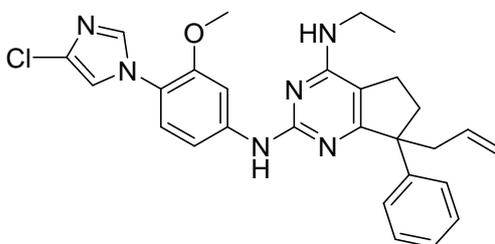


20 Se usó el procedimiento del *Ejemplo 74* para combinar la Preparación Va y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 110*). CL-EM (M+H)⁺ = 475,2. RMN de ¹H (500 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 8,03 (1 H, d, $J=2,14$ Hz), 7,65 (1 H, s), 7,22 - 7,30 (4 H, m), 7,20 (1 H, s), 7,10 - 7,16 (2 H, m), 7,02 (1 H, dd, $J=8,55, 2,14$ Hz), 3,66 (3 H, s), 3,56 (2 H, c, $J=7,32$ Hz), 2,56 - 2,69 (2 H, m), 2,30 - 2,38 (1 H, m), 2,14 - 2,22 (1 H, m), 1,25 (3 H, d, $J=7,20$ Hz).

25 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros *Ejemplo 110A* y *110B*, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 111

30 N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



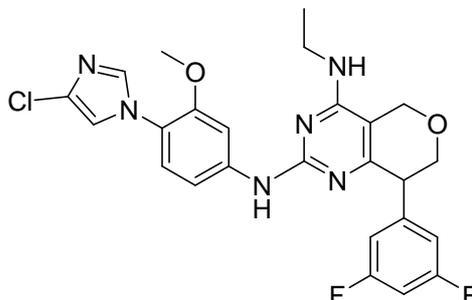
35 Se usó el procedimiento del *Ejemplo 74* para combinar la Preparación Wa y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para proporcionar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (*Ejemplo 111*). CL-EM (M+H)⁺ = 501,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,66 (1 H, s ancho), 7,45 - 7,54 (2 H, m), 7,32 - 7,39 (5 H, m), 7,25 - 7,30 (3 H, m), 5,57 - 5,68 (1 H, m, $J=16,94, 9,92, 7,17, 7,17$ Hz), 5,42 (1 H, s ancho), 5,22 (1 H, d, $J=16,17$ Hz), 5,12 (1 H, d, $J=10,07$ Hz), 3,85 (3 H, s), 3,63 - 3,70 (2 H, m), 3,05 - 3,12 (2 H, m), 2,64 - 2,80 (2 H, m), 2,51 - 2,63 (2 H, m), 1,35 (3 H, t, $J=7,17$ Hz).

40

Ejemplo 112

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,5-difluorofenil)-N4-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA

5



10

15

20

Se calentó a 110 °C durante la noche la mezcla de 2-cloro-8-(3,5-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Xa) (87 mg, 0,267 mmol), 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (71,7 mg, 0,321 mmol), tris(dibencilideno)acetona)paladio(0) (12,23 mg, 0,013 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (15,45 mg, 0,027 mmol) y carbonato sódico (42,5 mg, 0,401 mmol) en dioxano (1272 µl) / agua (254 µl). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Disolvente A = Acetonitrilo al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, Disolvente B = Acetonitrilo al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %.

Columna: PHENOMENEX LUNA 21 x 100 mm, 10µC18, Caudal: 25 ml / min, 30 - 100 % de B, 20 min) obteniendo N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,5-difluorofenil)-N4-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 112) (123 mg, 0,177 mmol, 66,1 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 513,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,71 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,49 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=5,80 Hz, 2 H) 6,70 - 6,84 (m, 1 H) 6,09 (t, J=5,19 Hz, 1 H) 4,73 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,54 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 3,95 - 4,15 (m, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 3,61 - 3,78 (m, 2 H) 1,37 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

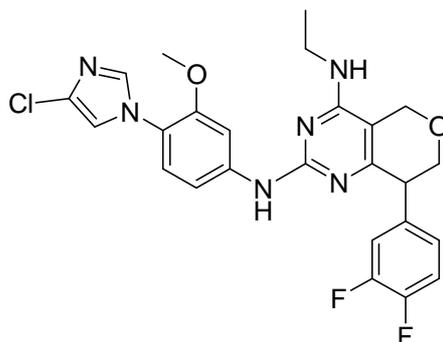
25

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 112A y 112B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 513,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 6,89 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 1 H) 4,65 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,46 - 4,59 (m, 1 H) 4,11 (dd, J=11,44, 4,43 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J=11,44, 4,12 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,58 (q, J=7,32 Hz, 2 H) 1,27 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

30

Ejemplo 113

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-N4-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



35

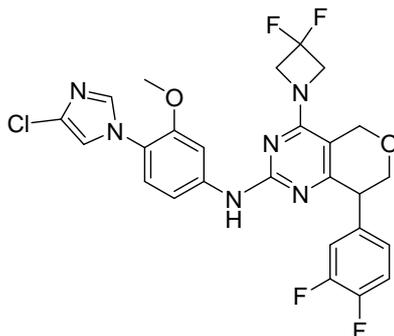
40

Se hizo reaccionar 2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Ya) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-N4-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 113). CL-EM (M+H)⁺ = 513,5. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,84 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,32 - 7,49 (m, 3 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 4,71 (d, J=14,95 Hz, 1 H) 4,55 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J=11,60, 4,27 Hz, 1 H) 4,06 (s ancho, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,68 - 3,70 (m, 2 H) 1,32 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 113A y 113B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 513,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,09 - 7,25 (m, 4 H) 6,96 - 7,09 (m, 2 H) 4,59 - 4,69 (m, 1 H) 4,47 - 4,57 (m, 1 H) 4,10 (dd, J=11,29, 4,27 Hz, 1 H) 3,92 (dd, J=11,60, 4,27 Hz, 1 H) 3,86 (d, J=3,36 Hz, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 3 H) 3,57 (q, J=7,32 Hz, 2 H) 1,22 - 1,34 (m, 3 H).

Ejemplo 114

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina, TFA

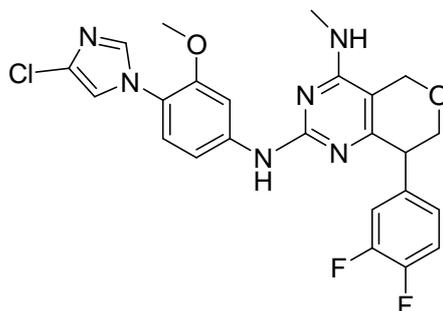


Se hizo reaccionar 2-cloro-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (Preparación Yb) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar *N*-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina, TFA (Ejemplo 114). CL-EM (M+H)⁺ = 561,5. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,12 (s ancho, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=8,55, 1,83 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 4 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 4,69 - 4,89 (m, 6 H) 4,06 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 114A y 114B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 561,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,10 - 7,24 (m, 4 H) 7,08 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 4,76 - 4,84 (m, 1 H) 4,68 (d, J=14,04 Hz, 1 H) 4,59 (t, J=12,21 Hz, 4 H) 4,14 (dd, J=11,29, 3,66 Hz, 1 H) 3,98 (s ancho, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H).

Ejemplo 115

*N*₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-*N*₄-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



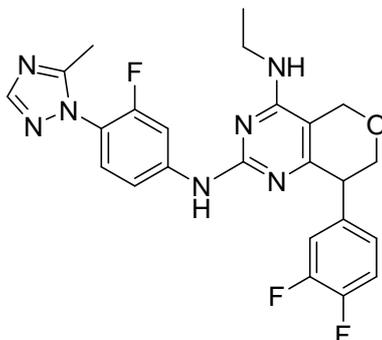
Se hizo reaccionar 2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-*N*-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Yc) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar *N*₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-*N*₄-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 115). CL-EM (M+H)⁺ = 499,5. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,26 - 7,41 (m, 4 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 4,70 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 4,54 (dd, J=14,95, 1,53 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=11,60, 4,27 Hz, 1 H) 4,07 (s ancho, 1 H) 3,96 (dd, J=11,60, 3,36 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 115A y 115B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 499,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,90 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 4 H) 7,07 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 4,63 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,45 -

4,57 (m, 1 H) 4,11 (dd, J=11,44, 4,43 Hz, 1 H) 3,93 (dd, J=11,44, 4,43 Hz, 1 H) 3,87 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 3,61 - 3,70 (m, 3 H) 3,00 - 3,08 (m, 3 H).

Ejemplo 116

5 8-(3,4-difluorofenil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



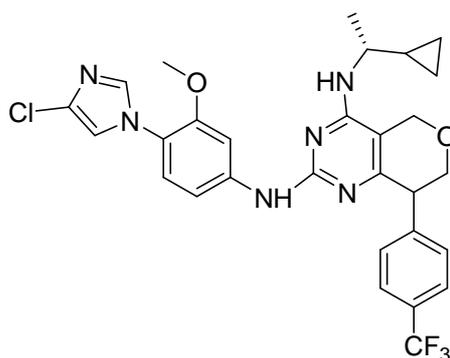
10 Se hizo reaccionar 2-cloro-8-(3,4-difluorofenil)-N-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Ya) como se describe en el Ejemplo 112 con 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación C) para dar 8-(3,4-difluorofenil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 116).

15 CL-EM (M+H)⁺ = 482,3 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,13 (s, 1 H) 7,95 (dd, J=12,36, 1,98 Hz, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 2 H) 7,30 - 7,42 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,21 (s ancho, 1 H) 4,72 (d, J=14,95 Hz, 1 H) 4,55 (d, J=14,95 Hz, 1 H) 4,14 (dd, J=11,44, 4,12 Hz, 1 H) 4,07 (s ancho, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 3,58 - 3,75 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 1,26 - 1,43 (m, 3 H).

20 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 116A y 116B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 482,3. RMN de ¹H RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,05 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,12 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 4,61 - 4,68 (m, 1 H) 4,56 (t, J=14,19 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=11,29, 4,58 Hz, 1 H) 4,00 (dd, J=11,44, 4,73 Hz, 1 H) 3,90 (d, J=4,27 Hz, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 1,19 (t, J=7,02 Hz, 3 H).

25 Ejemplo 117

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA

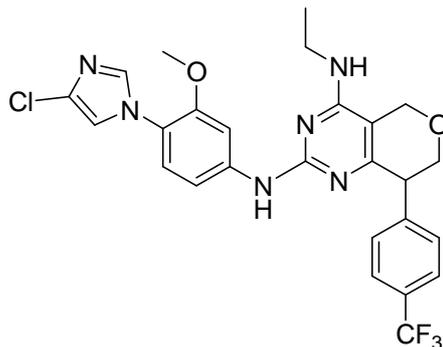


30 Se hizo reaccionar 2-cloro-N-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Zc) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 117). CL-EM (M+H)⁺ = 585,4. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,95 (s, 1 H) 7,68 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 4 H) 7,31 - 7,43 (m, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,10 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 5,62 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 4,75 (dd, J=14,34, 4,88 Hz, 1 H) 4,58 (dd, J=13,89, 8,39 Hz, 1 H) 4,11 (d, J=2,14 Hz, 3 H) 3,73 - 3,91 (m, 4 H) 1,40 (dd, J=10,38, 6,71 Hz, 3 H) 1,06 (ddd, J=7,78, 3,05, 2,90 Hz, 1 H) 0,69 (dt, J=8,62, 4,39 Hz, 1 H) 0,51 - 0,64 (m, 1 H) 0,38 (ddd, J=14,50, 9,77, 4,73 Hz, 1 H) 0,32 (dd, J=9,61, 4,73 Hz, 1 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 117A y 117B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 585,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,73 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,56 - 7,68 (m, 3 H) 7,44 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 4,65 - 4,72 (m, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 4,16 (dd, J=11,44, 4,73 Hz, 1 H) 3,92 (dd, J=11,29, 4,88 Hz, 1 H) 3,89 (dd, J=8,24, 6,71 Hz, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,06 (q, J=7,32 Hz, 1 H) 1,22 - 1,41 (m, 3 H) 1,08 (dt, J=8,24, 4,88 Hz, 1 H) 0,51 - 0,59 (m, 1 H) 0,48 (dd, J=8,39, 5,04 Hz, 1 H) 0,39 (dd, J=9,77, 4,58 Hz, 1 H) 0,19 - 0,33 (m, 1 H).

Ejemplo 118

10 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA

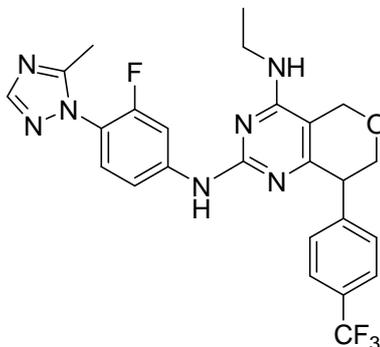


15 Se hizo reaccionar 2-cloro-N-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Za) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 118). CL-EM (M+H)⁺ = 545,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,87 (s, 1 H) 7,68 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,59 (m, 4 H) 7,49 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 6,38 (s ancho, 1 H) 4,76 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,57 (d, J=13,73 Hz, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,59 - 3,77 (m, 2 H) 1,36 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

25 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 118A y 118B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 545,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,56 - 7,70 (m, 3 H) 7,43 (d, J=7,93 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,91 - 7,03 (m, 1 H) 4,60 - 4,72 (m, 1 H) 4,48 - 4,60 (m, 1 H) 4,15 (dd, J=11,14, 4,43 Hz, 1 H) 3,99 (t, J=4,27 Hz, 1 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 3,46 - 3,66 (m, 5 H) 1,28 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

Ejemplo 119

30 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA



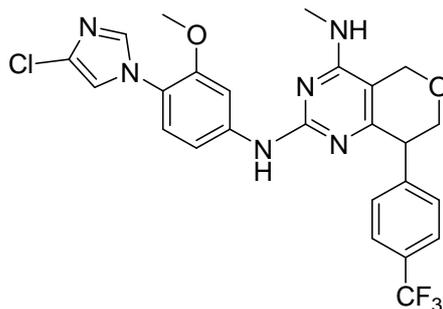
35 Se hizo reaccionar 2-cloro-N-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Za) como se describe en el Ejemplo 112 con 3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (Preparación C) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 119). CL-EM (M+H)⁺ = 514,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,20 (s ancho, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,93 (dd, J=12,36, 2,29 Hz, 1 H) 7,59 (m, 4 H) 7,52 (dd, J=8,85, 1,53 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=8,39 Hz, 1 H) 5,97 (s ancho, 1 H) 4,72 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,54 (d, J=13,73 Hz, 1 H) 3,99 - 4,18 (m, 3 H) 3,57 - 3,75 (m, 2 H) 2,43

(s, 3 H) 1,37 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 119A y 119B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 514,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,02 (s, 1 H) 8,00 (dd, J=14,04, 2,14 Hz, 1 H) 7,62 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,48 (m, J=8,24 Hz, 2 H) 7,21 - 7,34 (m, 2 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 3,94 - 4,09 (m, 2 H) 3,58 (q, J=7,32 Hz, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,30 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

Ejemplo 120

10 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA

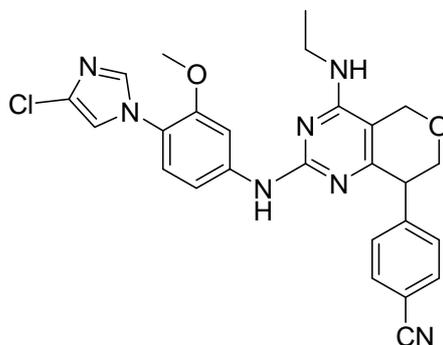


15 Se hizo reaccionar 2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (Preparación Zb) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (Ejemplo 120). CL-EM (M+H)⁺ = 531,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (s, 1 H) 7,87 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 5 H) 7,40 (dd, J=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,20 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,56 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 4,76 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,57 (d, J=14,04 Hz, 1 H) 4,01 - 4,14 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,21 (d, J=4,58 Hz, 3 H).

25 La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 120A y 120B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 531,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,86 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,60 (m, J=7,93 Hz, 2 H) 7,43 (m, J=7,93 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 4,59 - 4,68 (m, 1 H) 4,48 - 4,56 (m, 1 H) 4,15 (dd, J=11,29, 4,58 Hz, 1 H) 3,98 - 4,03 (m, 1 H) 3,92 (dd, J=11,29, 4,88 Hz, 1 H) 3,52 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H).

Ejemplo 121

30 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo, TFA

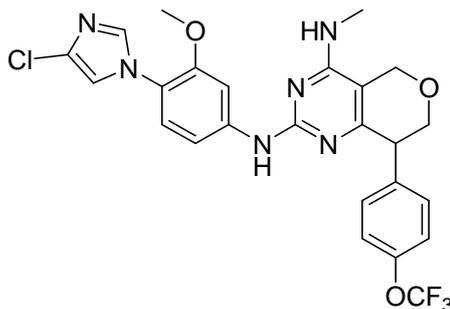


35 Se hizo reaccionar 4-(2-cloro-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo (Preparación AAa) como se describe en el Ejemplo 112 con 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) para dar 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo, TFA (Ejemplo 121). CL-EM (M+H)⁺ = 502,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H) 7,48 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,15 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 6,22 (t, J=5,34 Hz, 1 H) 4,76 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,57 (d, J=14,34 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,66 - 3,75 (m, 2 H) 1,37 (t, J=7,32 Hz, 3 H).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 121A y 121B como aminas libres. CL-EM (M+H)⁺ = 502,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,80 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,14 Hz, 2 H) 7,66 (s ancho, 1 H) 7,45 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,13 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 4,62 - 4,69 (m, 1 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 4,15 (dd, J=10,99, 3,97 Hz, 1 H) 3,91 - 4,02 (m, 2 H) 3,54 - 3,64 (m, 5 H) 1,28 (t, J=7,17 Hz, 3 H).

Ejemplo 122

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



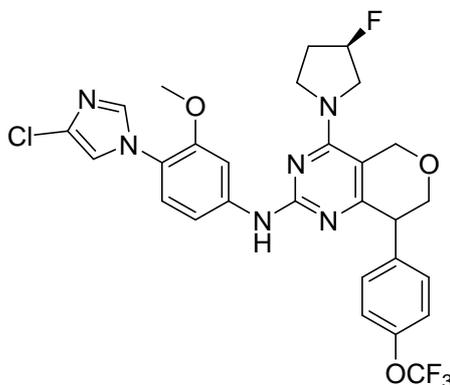
A una mezcla de 2-cloro-N-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-4-amina (69,8 mg, 0,194 mmol), 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (52,1 mg, 0,233 mmol), XANTPHOS (11,23 mg, 0,019 mmol), Pd2(dba)3 (8,88 mg, 9,70 μmol), y Cs₂CO₃ (190 mg, 0,582 mmol) se añadió dioxano (808 μl). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un vial cerrado y se calentó a 100 °C durante la noche.

La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc. Se filtró a través de un lecho corto de Celite y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se colocó sobre gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex obteniendo N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M+H)⁺ = 547,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,25 - 7,29 (2 H, m), 7,11 - 7,20 (2 H, m), 6,94 - 7,09 (3 H, m), 6,77 (1 H, d, J=8,55 Hz), 4,50 - 4,67 (2 H, m), 4,32 (1 H, d, J=4,88 Hz), 4,07 - 4,19 (1 H, m), 3,89 - 4,01 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,09 (3 H, d, J=4,58 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 122A y 122B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplos 123A y 123B

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina



Diastereómeros individuales

A una mezcla de 2-cloro-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina (57,6 mg, 0,138 mmol), 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (37,0 mg, 0,165 mmol), XANTPHOS (7,98 mg, 0,014 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,31 mg, 6,89 μmol) y Cs₂CO₃ (135 mg, 0,414 mmol) se añadió dioxano (574 μl). La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó en un vial tapado y se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc, luego se filtró a través de un lecho corto de Celite y se

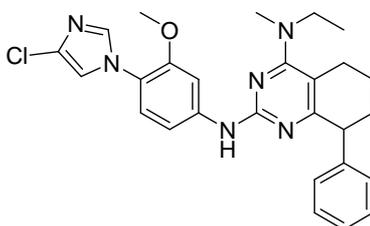
concentró. El residuo se colocó sobre gel de sílice y eluyó con un gradiente de EtOAc/Hex obteniendo 2 diastereómeros (Ejemplos 123A y 123B).

123A: CL-EM (M+H)⁺ = 605,3. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,79 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,46 - 7,53 (3 H, m), 7,32 - 7,41 (4 H, m), 7,19 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 5,43 (1 H, d, J=52,50 Hz), 5,12 - 5,18 (1 H, m), 4,99 (1 H, d, J=14,34 Hz), 3,98 - 4,33 (6 H, m), 3,87 (3 H, s), 3,81 (1 H, dd, J=10,68, 6,41 Hz), 2,37 - 2,49 (1 H, m), 2,15 - 2,33 (1 H, m).

123B: CL-EM (M+H)⁺ = 605,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1 H, d, J=1,83 Hz), 7,48 (1 H, d, J=1,53 Hz), 7,22 - 7,28 (2 H, m), 7,14 (2 H, d, J=8,24 Hz), 7,04 (1 H, d, J=8,55 Hz), 6,99 (1 H, d, J=1,22 Hz), 6,82 (1 H, dd, J=8,55, 1,83 Hz), 5,33 (1 H, d, J=52,80 Hz), 4,90 - 5,00 (2 H, m), 4,16 - 4,26 (1 H, m), 4,10 (1 H, dd, J=11,44, 4,43 Hz), 3,80 - 4,01 (5 H, m), 3,50 (3 H, s), 2,32 - 2,43 (1 H, m), 2,00 - 2,19 (1 H, m).

Ejemplo 124

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina



A una solución de 2-cloro-*N*-etil-*N*-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (42,9 mg, 0,142 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (31,8 mg, 0,142 mmol) en THF (2 ml) se añadió suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (6,82 mg, 0,284 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación en un vial tapado a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió cuidadosamente entre una solución acuosa de cloruro amónico y diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina (31,6 mg, 0,048 mmol, 33,5 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 489,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,50 (1H, s ancho), 7,74 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,39 (1H, dd, J=8,5, 2,1 Hz), 7,29 (2H, dd, J=4,9, 2,7 Hz), 7,21 - 7,27 (2H, m), 7,12 - 7,19 (3H, m), 7,07 (1H, d, J=1,5 Hz), 4,20 (1H, t, J=7,0 Hz), 3,80 (3H, s), 3,68 - 3,78 (2H, m, J=13,8, 7,0, 7,0, 7,0 Hz), 3,31 (3H, s), 2,64 - 2,82 (2H, m), 2,27 (1H, ddd, J=13,3, 7,5, 5,2 Hz), 1,88 - 1,99 (1H, m), 1,74 - 1,85 (1H, m), 1,54 - 1,67 (1H, m), 1,34 (3H, t, J=7,0 Hz).

Ejemplos 124A y 124B

(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina

y

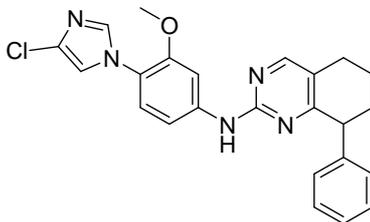
(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina



Se purificó una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina (183 mg, 0,206 mmol del *Ejemplo 124*) usando cromatografía de fluido supercrítico quirral (SFC) para proporcionar 54,7 mg de pico A (*Ejemplo 124A*) y 53,3 mg de pico B (*Ejemplo 124B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 105 min, absorbancia 220 nm, inyección de 0,75 ml de solución 26 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 4,9 min, t_R (pico B) 12,0 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 124A* y *124B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 124*).

Ejemplo 125

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina



5

A una solución de 2-cloro-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (33,0 mg, 0,135 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (33,2 mg, 0,148 mmol) en THF (1,5 ml) en un tubo de microondas de 2,0-5,0 ml se añadió solución 0,5 M de KHMDS en tolueno (0,809 ml, 0,405 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó usando un procedimiento de HPLC preparativa de fase inversa. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-*N*⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina (31,6 mg, 0,048 mmol, 33,5 % de rendimiento) como aceite marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 432,3. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,68 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,32 - 7,39 (3H, m), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,05 - 7,12 (3H, m), 6,96 - 7,04 (2H, m), 4,20 (1H, t, *J*=7,2 Hz), 3,41 (3H, s), 2,80 - 2,94 (2H, m), 2,30 - 2,40 (1H, m), 1,97 - 2,12 (2H, m), 1,81 - 1,93 (1H, m).

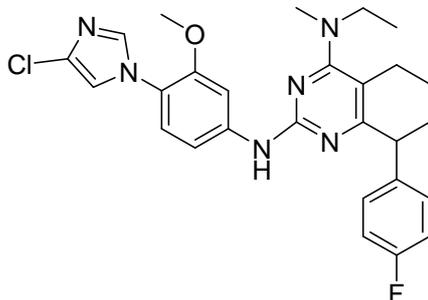
10

15

Ejemplo 126

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina

20



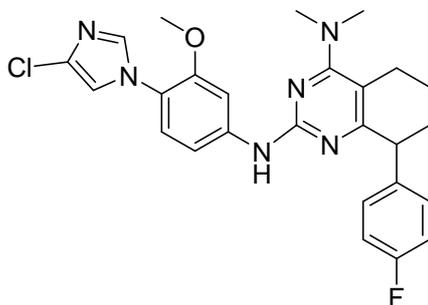
Se añadió 2-cloro-*N*-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (124 mg, 0,388 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (87 mg, 0,388 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina, sal TFA (101,3 mg, 0,153 mmol, 39,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 507,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,77 - 11,01 (1H, m), 7,95 - 8,15 (1H, m), 7,33 - 7,44 (1H, m), 7,22 - 7,24 (1H, m), 7,19 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 7,12 - 7,16 (2H, m), 6,96 - 7,03 (2H, m), 4,09 - 4,21 (1H, m), 3,96 (1H, s), 3,81 (4H, s), 3,67 - 3,79 (3H, m), 3,32 (3H, s), 2,19 - 2,33 (1H, m), 1,88 - 1,99 (1H, m), 1,71 - 1,81 (1H, m), 1,56 - 1,69 (1H, m), 1,26 - 1,38 (3H, m).

30

35

Ejemplo 127

*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina



5

Se añadió 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-amina (118 mg, 0,386 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (95 mg, 0,424 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 75 °C. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina, sal TFA (74,8 mg, 0,123 mmol, 31,9 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 493,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,69 (1H, s), 7,59 (1H, d, *J*=1,2 Hz), 7,36 (2H, d, *J*=2,1 Hz), 7,14 (3H, d, *J*=9,2 Hz), 7,05 (1H, d, *J*=1,5 Hz), 6,99 (2H, s), 4,17 - 4,27 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,47 (1H, s), 3,36 (5H, s), 2,65 - 2,84 (2H, m), 2,21 - 2,33 (1H, m), 1,87 - 1,98 (1H, m), 1,69 - 1,81 (1H, m), 1,53 - 1,67 (1H, m).

10

15

Ejemplos 127A y 127B

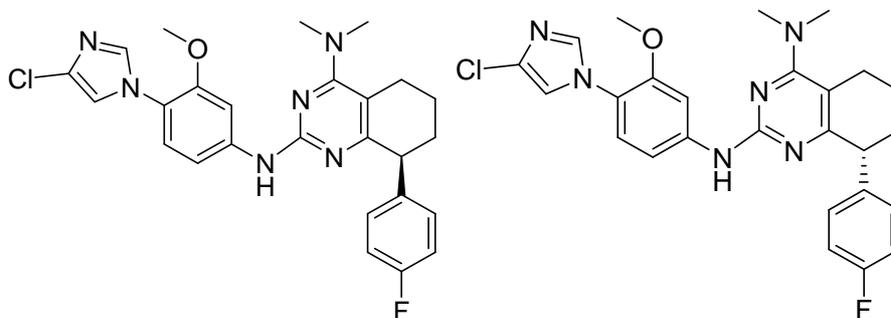
(*S*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina

20

y

(*R*)-*N*²-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina

25



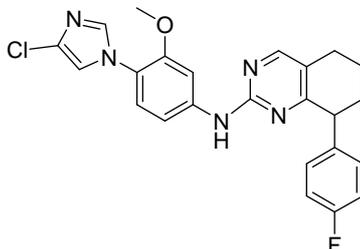
Una mezcla racémica de *N*²-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina (Ejemplo 127) se purificó usando SFC quiral para proporcionar el pico A (Ejemplo 127A) y el pico B (Ejemplo 127B). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM), metanol al 30 % (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 2,0 ml/min durante 13 min, absorbancia 268 nm, inyección de 5 μl de solución de 2 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), *t*_R (pico A) = 4,3 min, *t*_R (pico B) 9,6 min. No se determinó la esteoquímica absoluta de enantiómeros individuales (Ejemplos 7 y 8). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (Ejemplo 127).

30

35

Ejemplo 128

N-(4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina



5

A una solución de 2-cloro-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (20 mg, 0,076 mmol) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (18,73 mg, 0,084 mmol) en THF (1,5 ml) en un tubo de microondas de 2,0-5,0 ml, se añadió una solución 0,5 M de KHMDs (0,167 ml, 0,084 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un microondas durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y purificó usando HPLC preparativa. Las fracciones apropiadas se evaporaron para proporcionar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina, sal TFA (0,7 mg, 1,229 μmol, 1,614 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 450,2. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,14 - 8,26 (1H, m), 7,56 - 7,62 (1H, m), 7,43 - 7,48 (1H, m), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,21 (1H, s), 6,98 - 7,10 (6H, m), 6,88 - 6,94 (1H, m), 4,08 - 4,18 (1H, m), 2,77 - 2,83 (3H, m), 2,23 - 2,32 (1H, m), 1,91 - 2,13 (3H, m), 1,25 (1H, s).

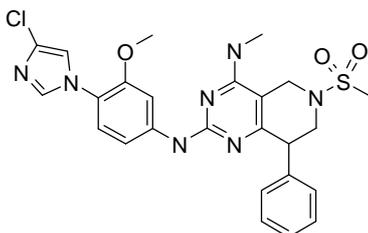
10

15

Ejemplo 129

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-metil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina

20



25

30

A una solución de la Preparación AEj (0,2 g, 0,433 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiltilamina (0,11 g, 0,867 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,055 g, 0,477 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar *N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-metil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2,4-diamina (0,105 g, 48 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 540,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,20 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,31 - 7,03 (8H, m), 4,21 (1H, m), 4,11 (2H, m), 3,60-3,47 (5H, m), 2,96 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,89 (3H, s).

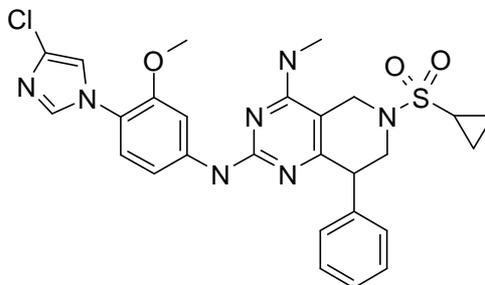
El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 129A y 129B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

35

Ejemplo 130

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



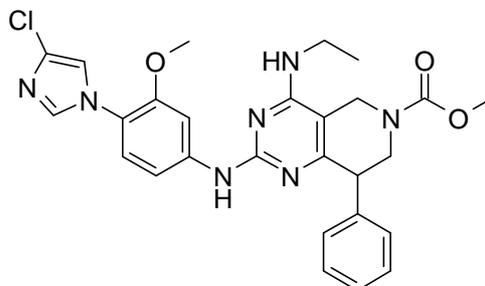
A una solución de la Preparación AEj (0,32 g, 0,693 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,18 g, 1,38 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de ciclopropilsulfonilo (0,117 g, 0,832 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,11 g, 35 %) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 566,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,18 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,31 - 7,04 (8H, m), 4,26 (1H, m), 4,10 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,68 -3,65 (4H, m), 2,98 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,54 (1H, m), 0,95 (4H, m).

15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 130A y 130B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 131

2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de metilo



25

A una solución de la Preparación AEk (0,15 g, 0,3 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,081 g, 0,6 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloroformiato de metilo (0,044 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de metilo (0,12 g, 68 %) como sólido blanco. CL-EM (M-H)⁺ = 532,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,16 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,29 - 7,26 (2H, m), 7,21 - 7,12 (5H, m), 7,05 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,96-3,87 (3H, m), 3,68 -3,51 (8H, m), 1,23 (3H, t, *J* = 8,0 Hz).

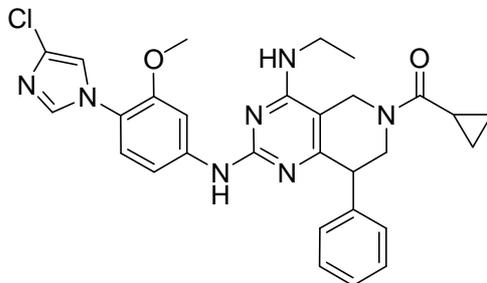
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 131A y 131B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 132

(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)(ciclopropil)metanona

5



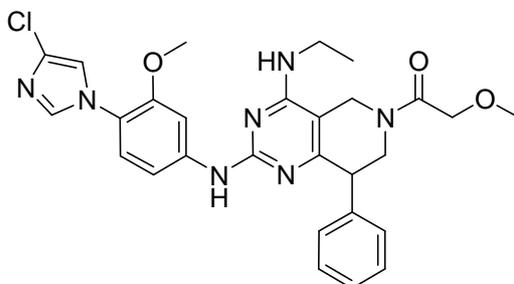
A una solución de la Preparación AEk (0,35 g, 0,73 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,14 g, 1,1 mmol) a -10°C seguido por la adición de cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,085 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1% en metanol) para dar (2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)(ciclopropil)metanona (0,12 g, 30%) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 544,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,31-7,23 (3H, m), 7,12-6,99 (4H, m), 6,93 (1H, s ancho), 5,05 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,99 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,59 (5H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25 (1H, m), 0,87 (1H, m), 0,84 (2H, m), 0,63 (1H, m).

15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 132A y 132B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 133

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxietanona



25

A una solución de la Preparación AEk (0,187 g, 0,39 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,79 g, 0,78 mmol) a -10°C seguido por la adición de cloruro de metoxiacetilo (0,043 g, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1% en acetonitrilo) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxietanona (0,10 g, 57%) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 548,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,19 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32-7,09 (8 H, m), 4,86 (1H, m), 4,20 (2H, m), 4,09 (2H, m), 4,02-3,50 (5H, m), 3,31 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,99 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz).

30

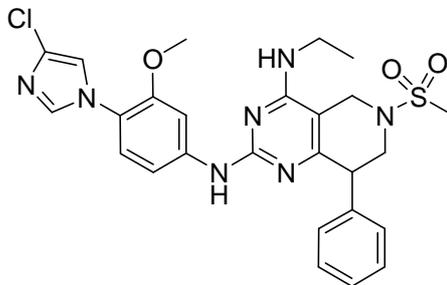
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 133A y 133B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 134

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(metilsulfonyl)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación AEK (0,10 g, 0,21 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,054 g, 0,42 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de metanosulfonylo (0,024 g, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(metilsulfonyl)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,06 g, 54 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 554,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,17 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 - 7,20 (5H, m), 7,16 - 7,10 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,11-4,03 (2H, m), 3,62-3,49 (7H, m), 2,91 (3H, s), 1,23 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

10

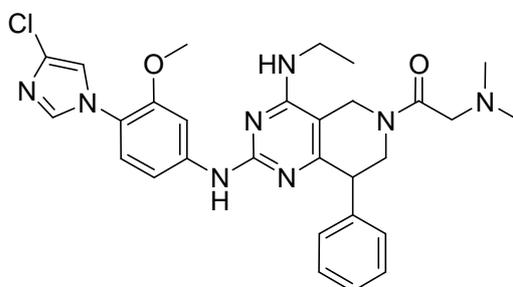
15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 134A y 134B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 135

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(dimetilamino)etanona

20



25

A una solución de la Preparación AEK (0,15 g, 0,31 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,079 g, 0,78 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de N,N-dimetilamionacetilo.HCl (0,054 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(dimetilamino)etanona (0,11 g, 72 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 561,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,16 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,31 - 7,11 (7H, m), 7,07 (1H, m), 4,77 (1H, m), 4,06 (2H, m), 3,94 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,52-3,42 (5H, m), 2,72 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,15 (6H, s), 1,20 (3H, m).

30

35

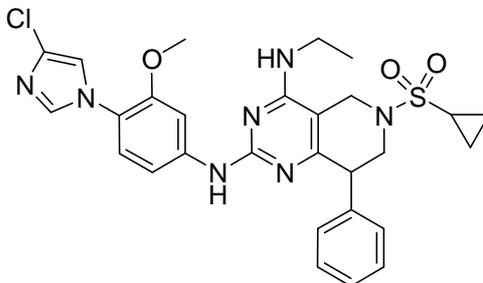
El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 135A y 135B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

40

Ejemplo 136

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N4-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación AEk (0,15 g, 0,31 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,77 g, 0,62 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,042 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N4-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,10 g, 55 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 578,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,15 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,29 (2H, m), 7,21 (3H, m), 7,14 (2H, m), 7,01 (1H, s *ancho*), 4,26 (1H, m), 4,11 (2H, m), 3,65 (1H, m), 3,56-3,51 (6H, m), 2,5 (1H, m), 1,23 (5H, m), 0,97 (2H, m).

10

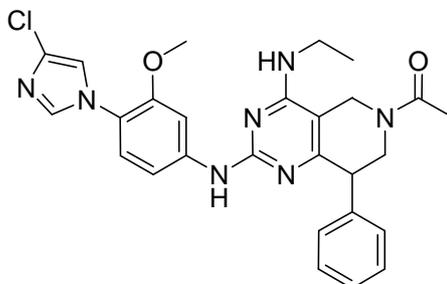
15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 136A y 136B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20

Ejemplo 137

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etanona



25

A una solución de la Preparación AEk (0,15 g, 0,31 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,77 g, 0,62 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de acetilo (0,027 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etanona (0,09 g, 57 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 518,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,19 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,28 (3H, m), 7,17 - 7,07 (5H, m), 4,91 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,82 (2H, m), 3,58-3,50 (5H, m), 1,47 (3 H, s), 1,23 (3H, m).

30

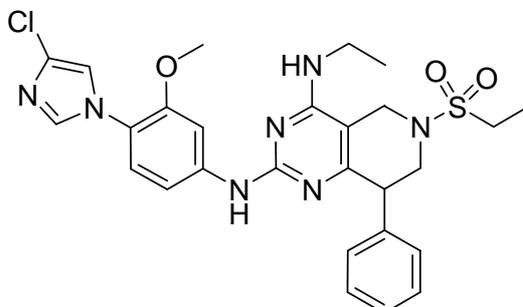
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 137A y 137B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 138

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(etilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



10

15

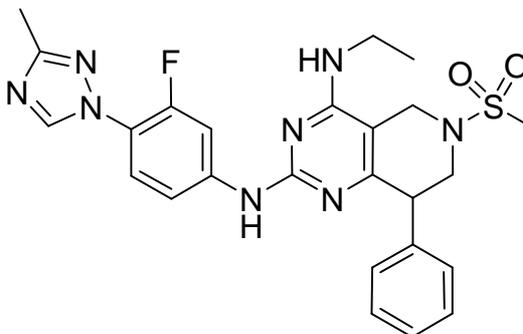
A una solución de la Preparación AEk (0,15 g, 0,31 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletamina (0,77 g, 0,62 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de etanosulfonilo (0,038 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-(etilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,11 g, 62 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 566,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,17 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,31 (2H, m), 7,28 (3H, m), 7,21 (2H, m), 6,97 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,13-4,05 (2H, m), 3,60 (1H, m), 3,58-3,50 (6H, m), 3,05 (2H, m), 1,23 (3H, t, *J* = 8,0 Hz), 1,17 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 138A y 138B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 139

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

25



30

35

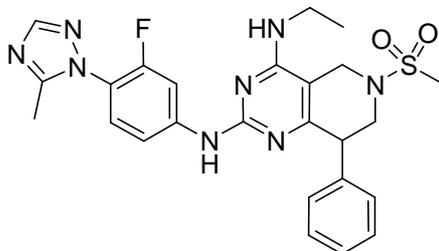
A una solución de la Preparación AEm (0,20 g, 0,450 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletamina (0,11 g, 0,90 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,05 g, 0,450 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,048 g, 20 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 523,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,44 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,00 (1H, m), 7,42 (2H, m), 7,39 (2H, m), 7,32 (3H, m), 7,05 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,08 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,55-3,46 (3H, m), 2,92 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 139A y 139B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 140

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación AEO (0,25 g, 0,560 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiltilamina (0,145 g, 1,120 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,06 g, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,05 g, 22 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 521,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,47 (1H, s), 8,00 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,33-7,22 (6H, m), 7,05 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,11-4,07 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,57-3,50 (3H, m), 2,93 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

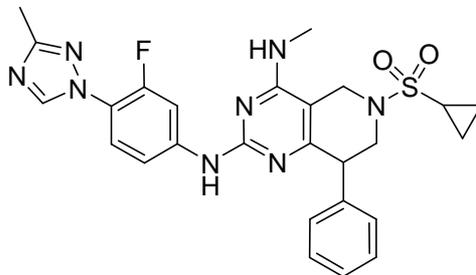
15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 140A y 140B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 141

6-(ciclopropilsulfonil)-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

25



A una solución de la Preparación AEI (0,23 g, 0,534 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiltilamina (0,138 g, 1,060 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,089 g, 0,640 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar 6-(ciclopropilsulfonil)-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,11 g, 50 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 535,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,45 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,22 (2H, m), 7,32-7,21 (5H, m), 7,11 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,13 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,64 (1H, m), 2,96 (3H, d, *J* = 4,0 Hz), 2,58 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,01-0,95 (4H, m).

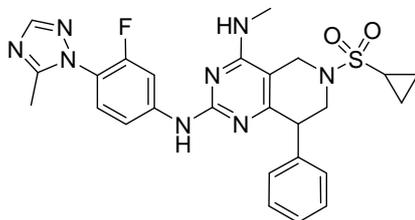
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 141A y 141B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 142

6-(ciclopropilsulfonyl)-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5

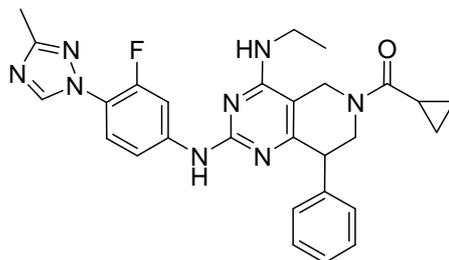


A una solución de la Preparación AEm (0,30 g, 0,690 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,180 g, 1,39 mmol) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por la adición de cloruro de ciclopropanosulfonyl (0,117 g, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar 6-(ciclopropilsulfonyl)-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,14 g, 45 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 535,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,49 (1H, s), 8,02 (2H, m), 7,46 (1H, m), 7,44-7,33 (3H, m), 7,30-7,21 (3H, m), 7,11 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,28 (3H, m), 2,59 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,24-1,0 (4H, m).

15

Ejemplo 143

20 ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H-il)metanona



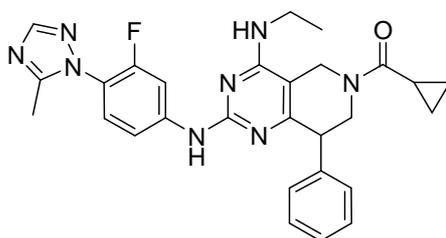
25 A una solución de la Preparación AEm (0,21 g, 0,49 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,12 g, 0,70 mmol) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por la adición de cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,056 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H-il)metanona (0,090 g, 38 %) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 513,4. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,41 (1H, s), 7,94 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,32 (3H, m), 7,27 (1H, m), 7,10 (2H, m), 4,97 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,10-4,0 (2H, m), 3,91 (1H, m), 3,63 (2H, m), 2,48 (3H, s), 1,35 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 1,22 (1H, m), 0,85 (1H, m), 0,65-0,62 (2H, m), 0,34 (1H, m).

30

35 El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 143A y 143B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 144

40 ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H-il)metanona

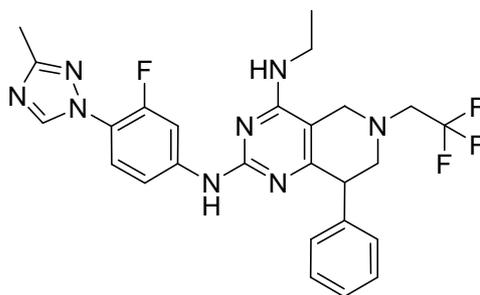


A una solución de la Preparación AEo (0,30 g, 0,67 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletamina (0,17 g, 1,35 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,084 g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metanona (0,14 g, 41 %) como sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 513,4. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,94 (2H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 7,13 (3H, m), 4,96 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,13-4,04 (2H, m), 3,93 (1H, m), 3,63 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (1H, m), 0,87 (1H, m), 0,66 (2H, m), 0,38 (1H, m).

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 144A y 144B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 145

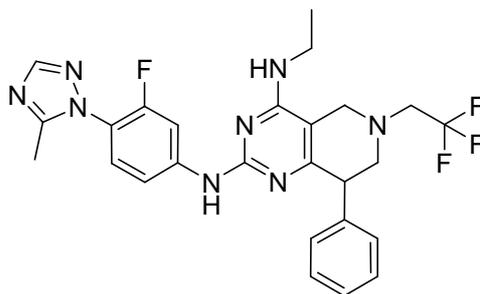
N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



A una solución de la Preparación AEp (0,20 g, 0,37 mmol) en THF se añadió borano-DMS (0,061 g, 0,814 mmol, 2 M en éter dietílico) a -0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con metanol y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina bruta (0,025 g, 14 %) como sólido amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 527,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,32 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,03 (1H, m), 7,41-7,38 (2H, m), 7,27-7,18 (5H, m), 6,83 (1H, m), 3,97 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 146

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



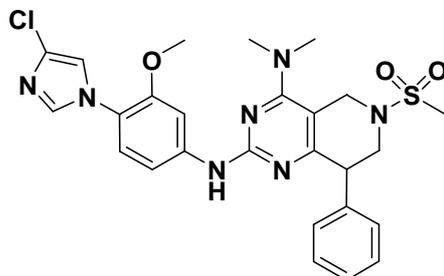
A una solución de la Preparación AEq (0,22 g, 0,40 mmol) en THF se añadió borano-DMS (0,068 g, 0,89 mmol, 2 M en éter dietílico) a -0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con metanol y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina bruta (0,030 g, 15 %) como sólido amarillo. CL-EM (M+H)⁺ = 527,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,37 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,30-7,20 (6H, m), 6,84 (1H, m), 3,98 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,57-3,48 (4H, m), 3,23 (1H, m), 2,99 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz).

45

Ejemplo 147

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,N4-dimetil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



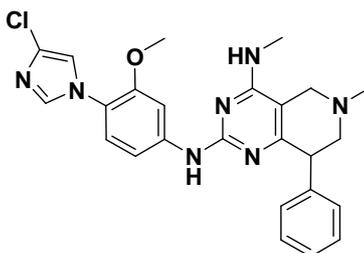
Usando los procedimientos de la Preparación AEd, la Preparación AEJ y el Ejemplo 134, se transformó la Preparación AEc en N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,N4-dimetil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M-H)⁺ = 552,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,27 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,31 (2H, m), 7,25-7,10 (5H, m), 4,46 (1H, m), 4,30-4,24 (2H, m), 3,83 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,28 (1H, m), 3,13 (6H, s), 3,09 (3H, s).

10

Ejemplo 148

15

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,26 g, 1,2 mmol), Preparación AFa (0,35 g, 1,2 mmol), Na₂CO₃ (0,25 g, 2,4 mmol) y xantphos (0,69 g, 1,2 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,55 g, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico al 0,5 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,10 g, 18 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 476,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,05 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,27-7,17 (5H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 6,76 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,39 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,95 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,51 (1H, m), 2,49 (1H, m), 2,12 (3H, s).

20

25

30

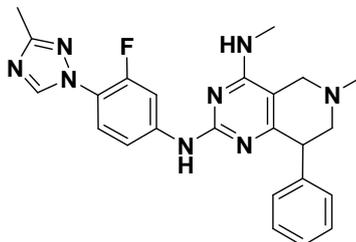
El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 148A y 148B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

35

Ejemplo 149

N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



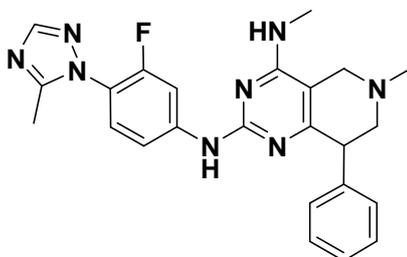
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,21 g, 1,1 mmol), Preparación AFa (0,35 g, 1,2 mmol), Na₂CO₃ (0,25 g, 2,4 mmol) y xantphos (0,70 g, 1,1 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,55 g, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,2 g, 38 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 445,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,33 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,05 (1H, m), 7,41 (2H, m), 7,3-7,20 (5H, m), 6,84 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,94 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,92 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,40 (3H, s).

20

Ejemplo 150

N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

25



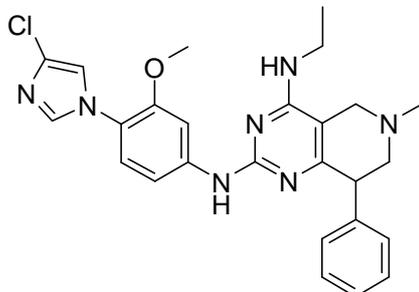
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,23 g, 1,2 mmol), Preparación AFa (0,35 g, 1,2 mmol), Na₂CO₃ (0,25 g, 2,4 mmol) y xantphos (0,69 g, 1,2 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,55 g, 0,6 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,08 g, 15 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 445,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,38 (1H, s), 8,06 (1H, m), 8,00 (1H, s), 7,44 (1H, m), 7,30-7,23 (5H, m), 7,18 (1H, m), 6,84 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,93 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,90 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,26 (3H, s).

40

Ejemplo 151

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,26 g, 1,19 mmol), Preparación AFb (0,4 g, 1,32 mmol), Na₂CO₃ (0,28 g, 2,64 mmol) y xantphos (0,76 g, 1,32 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,60 g, 0,66 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,15 g, 24 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 490,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,01 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,39-7,20 (5H, m), 7,18-7,07 (2H, m), 6,70 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,56 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

10

15

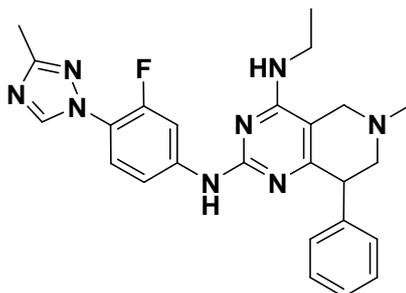
20

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 151A y 151B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 152

25

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



30

35

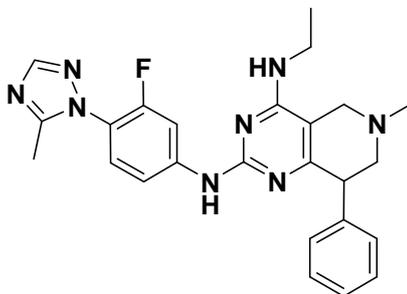
40

Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación B (0,12 g, 0,59 mmol), Preparación AFb (0,20 g, 0,66 mmol), Na₂CO₃ (0,14 g, 1,32 mmol) y xantphos (0,38 g, 0,66 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,30 g, 0,33 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,03 g, 11 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 459,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,31 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,04 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,29-7,17 (5H, m), 6,81 (1H, m), 3,95 (1H, m), 3,48 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,91 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,23 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

Ejemplo 153

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



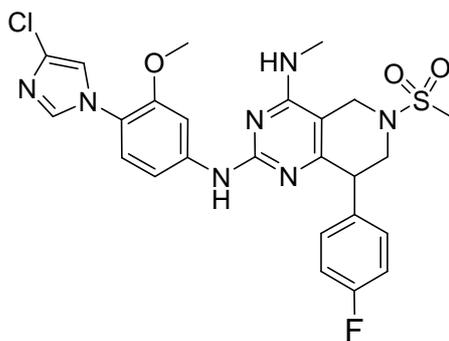
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación C (0,15 g, 0,82 mmol), Preparación AFb (0,25 g, 0,82 mmol), Na₂CO₃ (0,17 g, 1,6 mmol) y xantphos (0,42 g, 0,82 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,37 g, 0,41 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,06 g, 17 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 459,2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,93 (1H, s), 7,84 (1H, m), 7,34-7,27 (5H, m), 7,26-2,20 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,65 (1H, m), 4,11 (1H, m), 3,61-3,54 (2H, m), 3,39 (2H, m), 3,07 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz).

20

Ejemplo 154

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

25



A una solución de la Preparación AGk (0,08 g, 0,167 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,043 g, 0,33 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,029 g, 0,167 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,02 g, 23 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 558,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,21 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,27 - 7,23 (2H, m), 7,16- 7,12 (4H, m), 7,05 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,12 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,51-3,47 (2H, m), 2,97 (3H, d, J = 4,0 Hz), 2,91 (3H, s).

35

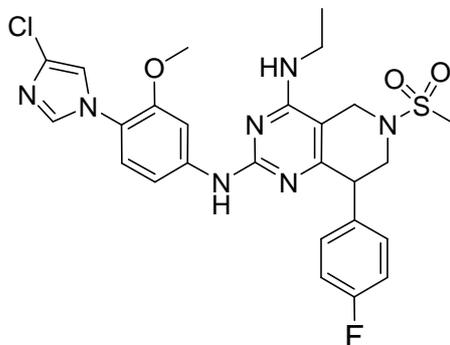
El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 154A y 154B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

40

Ejemplo 155

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación AGI (0,09 g, 0,018 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,037 g, 0,36 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonyl (0,021 g, 0,182 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,04 g, 39 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 572,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,18 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,27 - 7,23 (2H, m), 7,17- 7,12 (4H, m), 6,99 (1H, m), 4,24 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 4,12 (1H, m), 4,04 (1H, d, *J* = 14,0 Hz), 3,56 (3H, s), 3,55-3,47 (4H, m), 2,92 (3H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

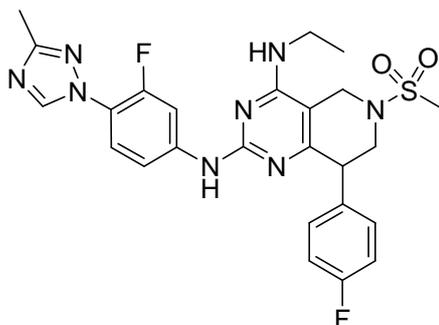
10

15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 155A y 155B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 156

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



25

A una solución de la Preparación AGm (0,30 g, 0,649 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,168 g, 0,29 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonyl (0,07 g, 0,649 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,250 g, 71 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 541,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,45 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,01 (1H, m), 7,47-7,40 (2H, m), 7,39-7,26 (2H, m), 7,15-7,07 (3H, m), 4,20 (1H, m), 4,12-4,06 (2H, m), 3,63 (1H, m), 3,54-3,48 (3H, m), 2,94 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

30

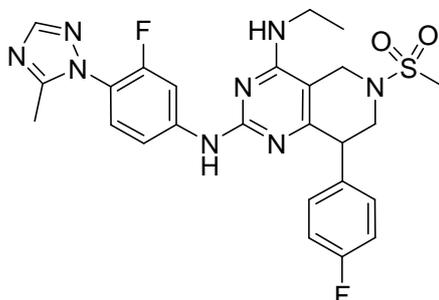
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 156A y 156B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 157

N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación AGn (0,25 g, 0,540 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,139 g, 1,080 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonylo (0,06 g, 0,540 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,19 g, 73 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M-H)⁺ = 541,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,48 (1H, s), 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, 1H), 7,43 (1H, m), 7,34-7,27 (3H, m), 7,15-7,11 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,23-4,07 (3H, m), 3,63 (1H, m), 3,55-3,48 (3H, m), 2,94 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz).

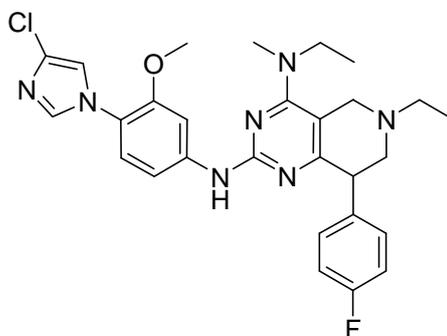
10

15

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 157A y 157B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 158

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dietil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



25

A una solución de la Preparación AGo (0,010 g, 0,019 mmol) en etanol se añadió trietilamina (0,004 g, 0,039 mmol) a 0 °C seguido por yoduro de etilo (0,030 g, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dietil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,04 g, 40 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 536,2. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ ppm 7,80 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,26-7,22 (3H, m), 7,13 (1H, m), 7,07-7,00 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,56-3,48 (6H, m), 3,33 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,69-2,64 (2H, m), 2,53 (1H, m), 1,34 (3H, m), 1,30 (3H, m).

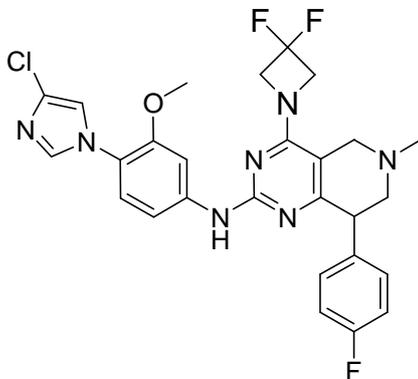
30

35

Ejemplo 159

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidín-2-amina

5



A una solución de la Preparación AGp (0,03 g, 0,055 mmol) en acetona se añadió K_2CO_3 (0,011, 0,083 mmol) seguido por yoduro de metilo (0,012 g, 0,083 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidín-2-amina (0,007 g, 24 %). CL-EM (M+H)⁺ = 556,2. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 10,50 (1H, s), 9,56 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,33-7,30 (2H, m), 7,25-7,18 (2H, m), 7,14 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,82-4,76 (2H, m), 4,64 (3H, m), 4,43 (3H, m), 3,88 (1H, m), 3,51 (3H, s), 2,97 (3H, s).

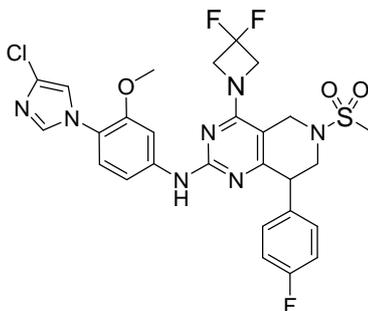
10

15

Ejemplo 160

20

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidín-2-amina



25

A una solución de la Preparación AGp (0,040 g, 0,073 mmol) en acetona se añadió Cs_2CO_3 (0,036 g, 0,11 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,012 g, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en metanol) para dar (0,005 g, 12 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 620,0. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,47 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,18-7,09 (4H, m), 4,77-4,70 (4H, m), 4,36 (1H, m), 4,24 (2H, m), 3,66 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,44 (1H, m), 3,0 (3H, s).

30

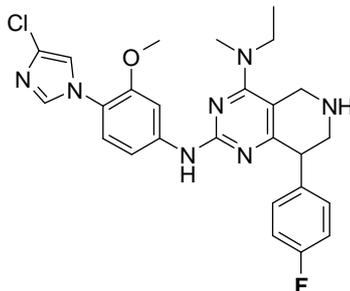
35

El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros 160A y 160B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 161

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

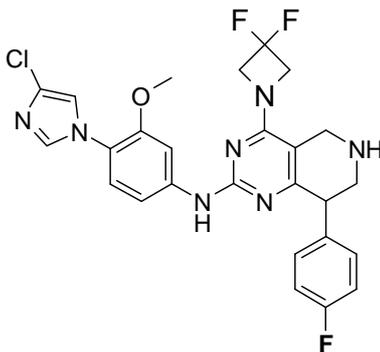
5



Este compuesto es idéntico a la Preparación AGo (véase más arriba).

10 Ejemplo 162

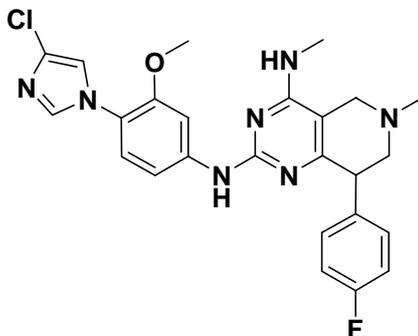
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina



15 Este compuesto es idéntico a la Preparación AGp (véase más arriba). El ejemplo se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros individuales 162A y 162B, que tuvieron cada uno idénticos datos espectrales.

20 Ejemplo 163

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



25 Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,109 g, 0,49 mmol), Preparación AHa (0,15 g, 0,49 mmol), Na₂CO₃ (0,103 g, 0,98 mmol) y xantphos (0,283 g, 0,49 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,253 g, 0,24 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La

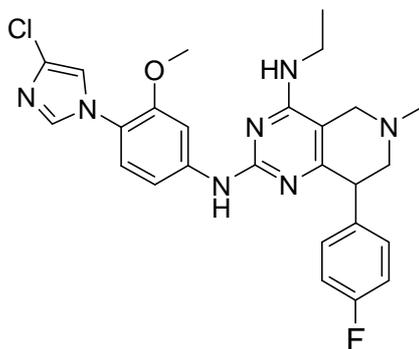
30

fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) dando N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,035 g, 14 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 494,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,07 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,26 (2H, m), 7,14-7,05 (4H, m), 6,77 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,42 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,92 (3H, d, *J* = 4,4 Hz), 2,82 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,33 (3H, s).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 163A y 163B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 164

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

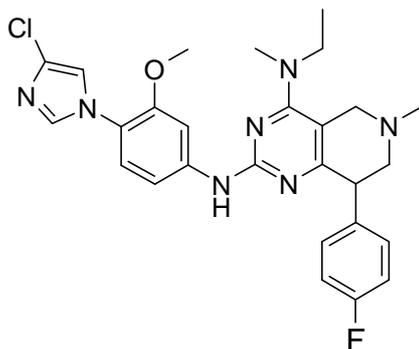


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,146 g, 0,650 mmol), Preparación AHb (0,210 g, 0,650 mmol), Na₂CO₃ (0,139 g, 1,30 mmol) y xantphos (0,378 g, 0,650 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,338 g, 0,327 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,022 g, 22 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 508,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,07 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,29-7,23 (2H, m), 7,15-7,05 (4H, m), 6,73 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,56 (3H, s), 3,49-3,40 (3H, m), 3,13 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,21 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 164A y 164B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 165

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

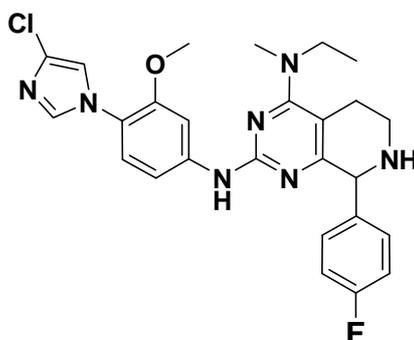


Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,18 g, 0,80 mmol), Preparación AHc (0,30 g, 0,89 mmol), Na₂CO₃ (0,190 g, 1,79 mmol) y xantphos (0,519 g, 0,89 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,465 g, 0,440 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,5 % en metanol) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (0,13 g, 28 %) como sólido pardusco. CL-EM (M+H)⁺ = 522,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,13 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24 (2H, m), 7,15-7,07 (4H, m), 4,13 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,47-3,41 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,99 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,34 (3H, s), 1,23 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 165A y 165B, que tuvieron idénticos datos espectrales.

Ejemplo 166

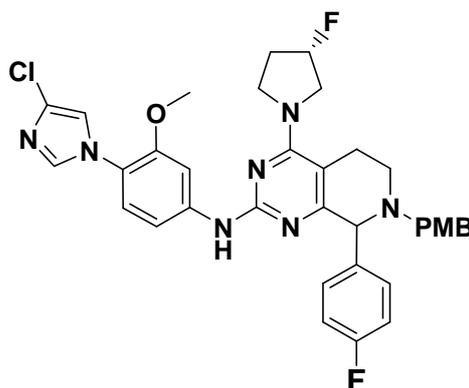
N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



Este ejemplo es el mismo compuesto que la Preparación All (véase más arriba).

Ejemplo 167

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



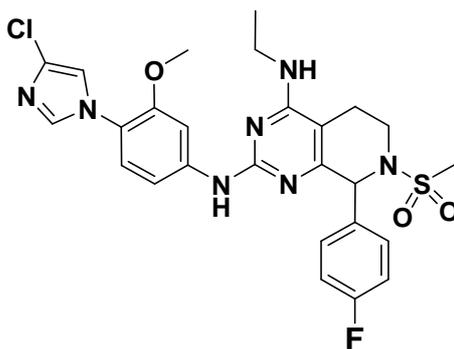
Se purgó con argón durante 1 h a temperatura ambiente una solución de la Preparación A (0,190 g, 0,851 mmol), Preparación Ald (0,40 g, 0,851 mmol), Na₂CO₃ (0,180 g, 1,70 mmol) y xantphos (0,491 g, 0,851 mmol) en dioxano/agua (9:1). Se añadió Pd(dba)₃ (0,440 g, 0,425 mmol) a la mezcla de reacción y la solución resultante se purgó con argón durante otra 1 h. La masa de reacción se calentó a 110 °C durante 24 h. La masa de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica reunida se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (malla 60-120) usando acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo como fase móvil para dar una mezcla de dos

diastereómeros N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(4-metoxibencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,40 g, 88 %, bruto) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 658,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8,95 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,54 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,29 (1H, m), 7,22-7,14 (5H, m), 6,86 (2H, m), 5,34 (1H, m), 4,38 (1H, s), 4,03 (1H, m), 4,0 (3H, m), 3,72 (6H, s), 3,51 (1H, m), 3,33 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,51 (1H, m), 2,25-2,01 (3H, m).

La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos diastereómeros Ejemplo 167A y 167B.

Ejemplo 168

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

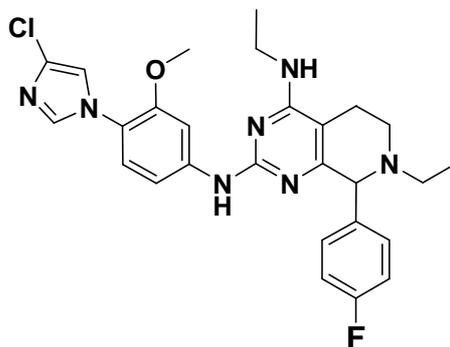


A una solución de la Preparación Alk (0,06 g, 0,121 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,041 g, 0,243 mmol) a -10 °C seguido por cloruro de metanosulfonylo (0,013 g, 0,121 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,020 g, 29 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 572,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,23 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,35 (2H, m), 7,23-7,12 (4H, m), 7,0 (1H, m), 5,57 (1H, s), 3,85 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,18 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,65 (2H, m), 1,24 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos enantiómeros Ejemplo 168A y 168B.

Ejemplo 169

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,7-dietil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

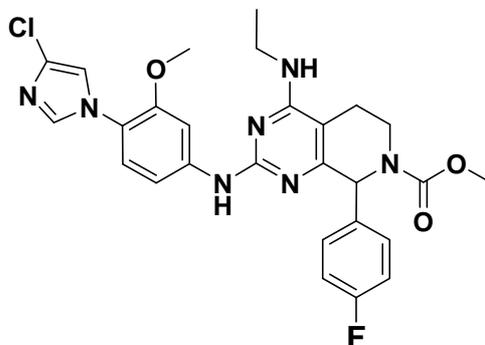


A una solución de la Preparación Alk (0,20 g, 0,405 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,104 g, 0,806 mmol) a -10 °C seguido por yoduro de etilo (0,31 g, 0,231 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,7-dietil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,110 g, 62 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 522,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8,90 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,17 (4H, m), 6,78 (1H, m), 4,39 (1H, s), 3,65 (3H, s), 3,48 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,08 (1H, m), 2,51 (1H, m), 2,39 (2H, m), 1,22-1,19 (6H, m).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos enantiómeros Ejemplo 169A y 169B.

Ejemplo 170

- 5 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo



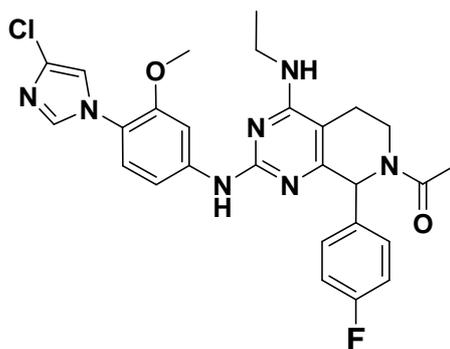
- 10 A una solución de la Preparación de Alk (0,10 g, 0,20 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,019 g, 0,20 mmol) a -10 °C seguido por cloroformiato de metilo (0,18 g, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de metilo (0,080 g, 76 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 552,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,22 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,20-7,13 (4H, m), 6,98 (1H, m), 4,06 (1H, s), 3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,56 (2H, m), 3,02 (1H, m), 2,33 (2H, m), 1,21 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos enantiómeros Ejemplo 170A y 170B.

20

Ejemplo 171

- 25 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona



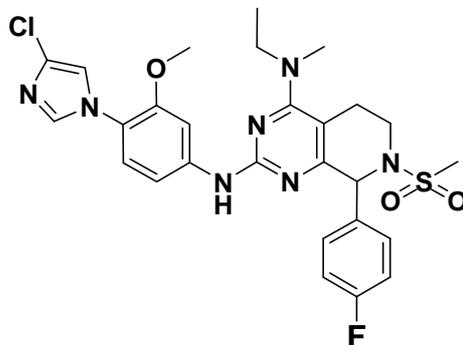
- 30 A una solución de la Preparación Alk (0,052 g, 0,101 mmol) en diclorometano se añadió trietilamina (0,012 g, 0,126 mmol) a -10 °C seguido por cloruro de acetilo (0,007 g, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etanona (0,040 g, 72 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 536,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,25 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,32 (2H, m), 7,21-7,14 (4H, m), 6,99 (1H, m), 6,36 (1H, s ancho), 3,95 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,49 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,12 (3H, s), 1,22 (3H, t, *J* = 7,2 Hz).

35

Ejemplo 172

N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina

5



A una solución de la Preparación All (0,070 g, 0,138 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,047 g, 0,276 mmol) a -10 °C seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,015 g, 0,138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina (0,030 g, 37 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 586,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,26 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,34 (2H, m), 7,32-7,16 (4H, m), 5,65 (1H, s), 3,55 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,51 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,67 (1H, m), 1,22 (3H, m).

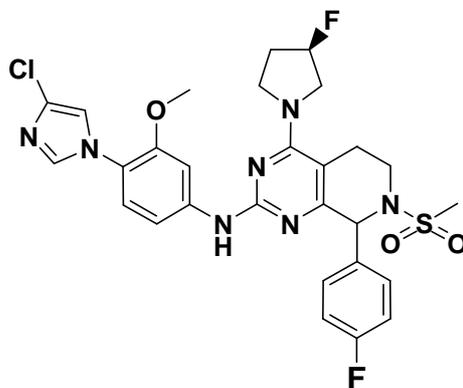
15

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar dos enantiómeros Ejemplo 172A y 172B.

Ejemplo 173

20

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina



25

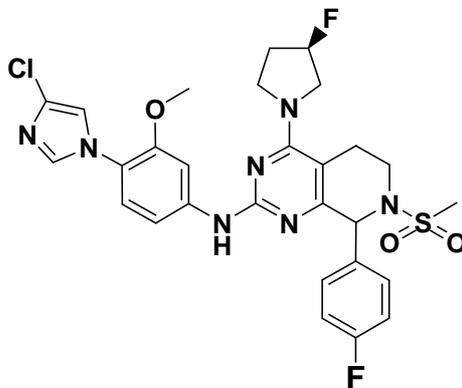
A una solución de la Preparación Alm (0,041 g, 0,074 mmol) en diclorometano se añadió diisopropiletilamina (0,019 g, 0,148 mmol) a -10 °C seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,008 g, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,010 g, 20 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 616,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9,27 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,22-7,17 (4H, m), 5,50 (1H, s), 4,11 (1H, m), 4,04 (3H, m), 3,82 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,23 (2H, m), 3,05 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,23 (2H, m).

35

Ejemplo 174

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

5

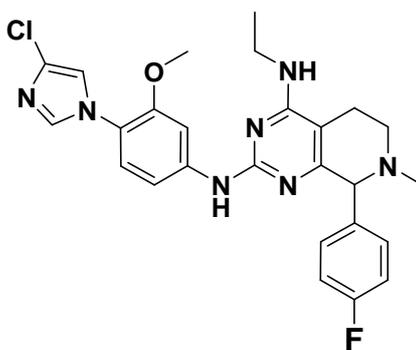


A una solución de la Preparación Aln (0,041 g, 0,074 mmol) en diclorometano se añadió diisopropilamina (0,019 g, 0,148 mmol) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido por la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,008 g, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se evaporó a presión reducida obteniendo compuesto bruto. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa (acetato amónico acuoso al 0,1 % en acetonitrilo) para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina (0,012 g, 20,6 %) como sólido blanquecino. CL-EM (M+H)⁺ = 616,0. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,25 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,22-7,12 (4H, m), 5,76 (1H, s), 5,57 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,99-3,90 (3H, m), 3,88 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,27 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,85 (1H, m), 2,23 (2H, m).

Ejemplo 175

20

N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-8-(4-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina



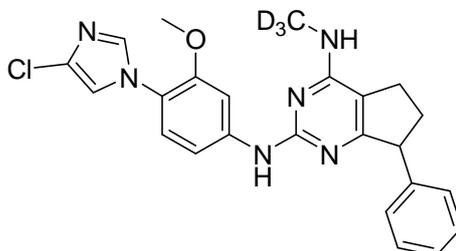
25

La Preparación Alk se combinó con yoduro de metilo en el modo del Ejemplo 169 para dar N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-8-(4-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diamina.

Ejemplo 176

N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5



Se calentó a 80 °C durante la noche una solución de 2-cloro- N -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (121,2 mg, 0,461 mmol) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (103 mg, 0,461 mmol) en THF (1 ml) y ácido acético (1,000 ml). La mezcla de reacción se purificó por un procedimiento de HPLC preparativa de fase inversa para dar N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, sal TFA (114,3 mg, 43 %) como sólido marrón. CL-EM (M+H)⁺ = 450,0. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,86 (1H, s), 7,88 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,22 - 7,31 (4H, m), 7,19 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,07 (3H, t, J=8,7 Hz), 4,27 (1H, t, J=8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 2,45 - 2,59 (1H, m), 2,38 (1H, d, J=7,6 Hz), 2,30 (1H, d, J=3,7 Hz), 1,95 - 2,06 (1H, m).

15

Ejemplos 176A y 176B

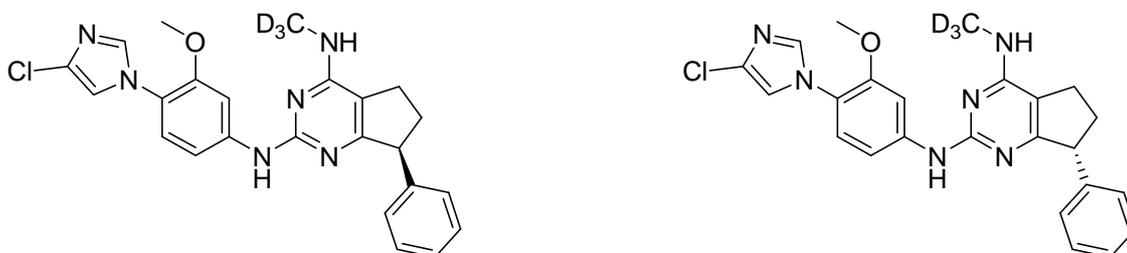
(S)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

20

y

(R)- N^2 -(4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

25



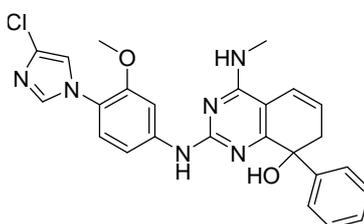
Se purificó una mezcla racémica de N^2 -(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)- N^4 -trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (133 mg, 0,206 mmol del *Ejemplo 176*) usando cromatografía de fluido supercrítico quiral (SFC) para proporcionar 28,4 mg de pico A (*Ejemplo 176A*) y 27,4 mg de pico B (*Ejemplo 176B*). Procedimiento de SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 250 mm, 5 μM), 40 % metanol (dietilamina al 0,1 %) en CO₂, 35 °C, caudal 70 ml/min durante 16 min, absorbancia 268 nm, inyección de 1 ml de solución 22 mg/ml en metanol (varias inyecciones apiladas), t_R (pico A) = 5,0 min, t_R (pico B) 11,2 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de enantiómeros individuales (*Ejemplos 176A* y *176B*). Los datos analíticos de CL-EM y RMN de ¹H para los enantiómeros separados fueron idénticos a los del racemato (*Ejemplo 176*).

35

Ejemplo 177

2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol

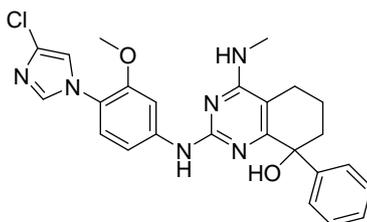
40



Se calentó a 85 °C durante 4 h una solución de 2-cloro-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol (25 mg) y 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (29 mg) en dioxano (0,2 ml) y ácido acético (0,2 ml). Se retiró el THF a vacío, y el residuo se purificó HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del epígrafe (como su sal TFA) como un aceite (18 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 475,26. RMN de ¹H (sal TFA, 500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,2-7,9 (m), 6,56 (1H, m), 6,18 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,10 (2H, m).

Ejemplo 178

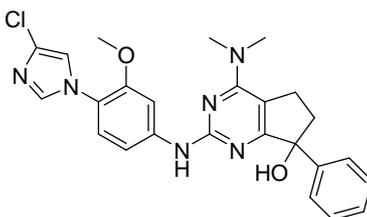
2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-8-ol



El compuesto del epígrafe como su forma de sal TFA se preparó del mismo modo que se describe en el Ejemplo 177. CL-EM (M+H)⁺ = 477,28. RMN de ¹H (sal TFA, 500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,1-8,0 (m), 3,88 (3H, s), 3,18 (3H, s), 1,2-2,5 (6H, m).

Ejemplo 179

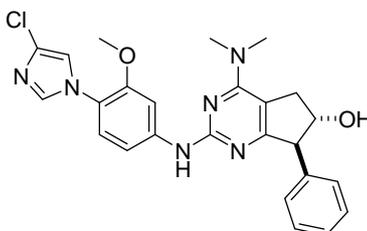
2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol



La mezcla de 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (37,1 mg, 0,166 mmol), 2-cloro-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol (40 mg, 0,138 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,06 mg, 5,52 μmol), xanphos (7,99 mg, 0,014 mmol) y Cs₂CO₃ (135 mg, 0,414 mmol) se calentó a 100 °C durante la noche. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: PHENOMENEX LUNA C18 30 x100 mm, Disolvente A = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 95 : 5 Disolvente B = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 5 : 95. Caudal: 40 ml / min, 35 -100 % de B, 30 min) para dar el compuesto del epígrafe como su sal TFA (32 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 477,19. RMN de ¹H (sal TFA, 500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,8-7,8 (m), 3,64 (3H, s), 3,30 (6H, s), 3,0-3,2 (2H, m) y 2,4 (2H, m).

Ejemplo 180

(6*S*,7*S*)-2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin-6-ol

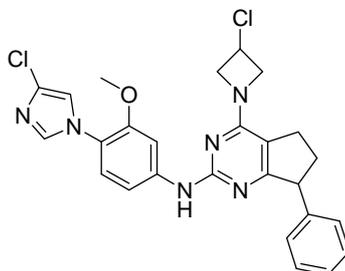


La reacción se llevó a cabo del mismo modo que se describe en el Ejemplo 177, pero el procedimiento de purificación fue diferente. El producto bruto se purificó por TLC preparativa eluyendo con acetona al 50 %/hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite. CL-EM (M+H)⁺ = 477,13. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,8-7,9 (m), 4,48 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,28 (6H, s), 3,12 (1H, m).

Ejemplo 181

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-cloroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

5



De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación A y la Preparación Gi para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-cloroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 507,2. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,71 (d, *J*=19,84 Hz, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=8,85, 1,83 Hz, 1 H) 7,24 - 7,40 (m, 5 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 5,12 (s ancho, 1 H) 4,76 - 4,95 (m, 2 H) 4,71 (d, *J*=10,68 Hz, 1 H) 4,35 - 4,54 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,12 (d, *J*=14,65 Hz, 1 H) 3,01 (dd, *J*=19,99, 6,26 Hz, 1 H) 2,68 - 2,85 (m, 1 H) 2,24 - 2,42 (m, 1 H).

10

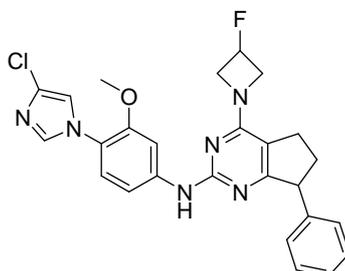
15

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 181A y 181B.

Ejemplo 182

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

20



De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación A y la Preparación Gj para dar *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoroazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 491,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,07 (s ancho, 1 H) 8,30 (s ancho, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H) 7,38 (s ancho, 3 H) 7,33 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H) 7,13 - 7,31 (m, 1 H) 5,50 - 5,61 (m, 1 H) 4,91 (s ancho, 1 H) 4,71 (s ancho, 2 H) 4,43 (s ancho, 2 H) 3,89 (s ancho, 3 H) 3,14 (s ancho, 1 H) 3,03 (d, *J*=18,92 Hz, 1 H) 2,75 (s ancho, 1 H) 2,20 - 2,39 (m, 1 H).

25

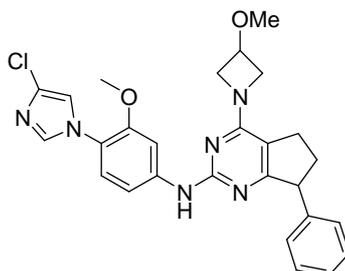
30

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 182A y 182B.

Ejemplo 183

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2-amina

35

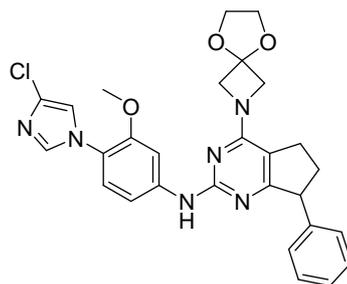


De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación A y la Preparación Gk para dar N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-metoxiazetidín-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 503,2. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,73 (1 H, s ancho), 7,49 (1 H, s), 7,30 - 7,35 (2 H, m), 7,22 (4 H, t, J=8,24 Hz), 7,04 - 7,07 (1 H, m), 7,00 (1 H, s), 6,90 (1 H, s ancho), 4,45 - 4,52 (2 H, m), 4,33 - 4,39 (1 H, m), 4,16 - 4,23 (3 H, m), 3,57 (3 H, s), 2,98 - 3,07 (1 H, m), 2,85 - 2,96 (1 H, m), 2,55 - 2,67 (1 H, m, J=13,28, 8,77, 8,77, 4,58 Hz), 2,06 - 2,16 (1 H, m).

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 183A y 183B.

10 Ejemplo 184

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5,8-dioxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



15

La mezcla de 2-(2-cloro-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-5,8-dioxa-2-azaspiro[3,4]octano (Preparación G1) (23 mg, 0,067 mmol), 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (17,95 mg, 0,080 mmol), Tris(dibencilidina)acetato de paladio(0) (3,06 mg, 3,34 μmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (3,87 mg, 6,69 μmol) y carbonato sódico (14,18 mg, 0,134 mmol) en dioxano (319 μl) / agua (63,7 μl) se calentó a 100 °C durante la noche. El producto bruto se purificó por HPLC Prep (Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %. Columna: PHENOMENEX LUNA 30 x 100 mm, S10, Caudal: 40 ml / min, 30 - 100 % de B, 30 min) obteniendo N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5,8-dioxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina, TFA (17 mg, 0,024 mmol, 35,5 % de rendimiento).

20

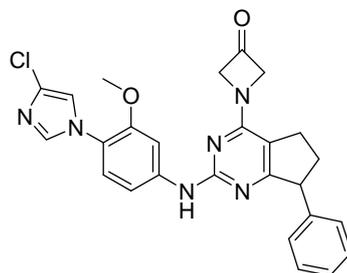
25

CL-EM (M+H)⁺ = 531,1 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 11,39 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,45 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 4 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,15 (s, 2 H) 4,73 (s ancho, 2 H) 4,51 (s ancho, 2 H) 4,42 (dd, J=8,70, 4,12 Hz, 1 H) 4,09 (d, J=3,66 Hz, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 3,12 (dd, J=14,34, 7,02 Hz, 1 H) 2,90 - 3,05 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 1 H) 2,29 (ddd, J=9,16, 4,43, 4,12 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 185

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-ona



35

La mezcla de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5,8-dioxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 184) (12 mg, 0,023 mmol) en acetona (161 μl) / agua (32,3 μl) / HClO₄, 70 % (32,3 μl) se calentó a 50 °C durante la noche. El producto bruto se purificó por HPLC Prep obteniendo 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidín-3-ona (2,5 mg, 4,62 μmol, 20,5 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 487,2 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,57 (s, 1 H) 7,42 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 7,26 - 7,38 (m, 3 H) 7,12 - 7,26 (m, 2 H) 7,00 - 7,12 (m, 1 H) 5,23 (s ancho, 4 H) 4,43 (s ancho, 1 H) 3,68 - 3,79 (m, 3 H) 3,10 - 3,27 (m, 1 H) 2,93 - 3,08 (m, 1 H) 2,71 - 2,84 (m, 1 H) 2,37 (s ancho, 1 H).

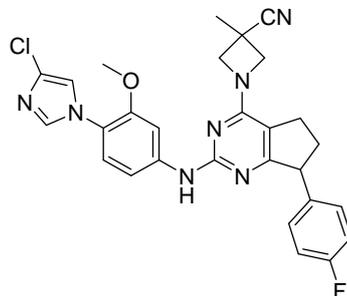
40

45

Ejemplo 186

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo

5

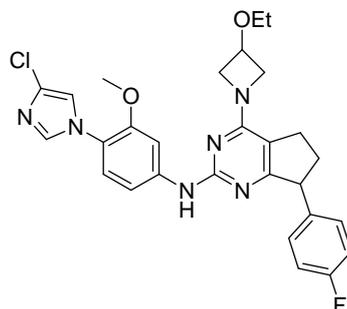


De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Hac y la Preparación A obteniendo 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo. CL-EM (M+H)⁺ = 530,1 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,50 (s ancho, 1 H) 8,18 (s ancho, 1 H) 7,46 (d, J=7,63 Hz, 1 H) 7,12 - 7,31 (m, 3 H) 7,06 (s ancho, 3 H) 4,99 (s ancho, 1 H) 4,72 (s ancho, 1 H) 4,43 (s ancho, 2 H) 4,28 (s ancho, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,11 (s ancho, 1 H) 3,00 (s ancho, 1 H) 2,76 (s ancho, 1 H) 2,28 (d, J=5,49 Hz, 1 H) 1,87 (s, 3 H).

15 Ejemplo 187

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-etoxiazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

20



De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Had y la Preparación A obteniendo N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-etoxiazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 535,1 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,77 (s ancho, 1 H) 7,74 (d, J=4,58 Hz, 1 H) 7,52 (s ancho, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,03 (s ancho, 2 H) 4,77 (s ancho, 1 H) 4,51 (s ancho, 2 H) 4,49 (d, J=5,49 Hz, 1 H) 4,36 (s ancho, 1 H) 4,24 (s ancho, 1 H) 3,85 (d, J=4,88 Hz, 3 H) 3,55 (dd, J=6,71, 5,49 Hz, 2 H) 3,12 (s ancho, 1 H) 2,99 (s ancho, 1 H) 2,68 (s ancho, 1 H) 2,23 (s ancho, 1 H) 1,21 - 1,37 (m, 3 H).

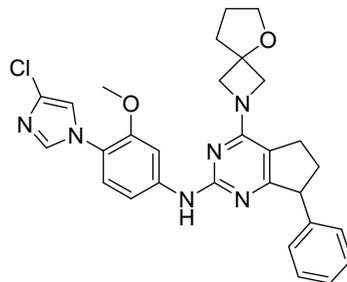
Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 187A y 187B.

30

Ejemplo 188

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

5

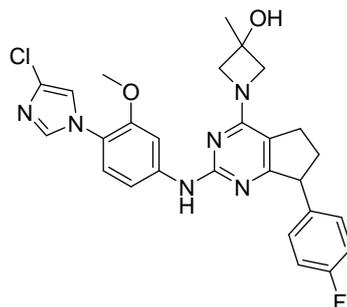


De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Gm y la Preparación A obteniendo N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 529,3 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,85 (s ancho, 1 H) 8,36 (s ancho, 1 H) 7,49 (s ancho, 4 H) 7,20 - 7,39 (m, 4 H) 4,56 (d, *J*=9,16 Hz, 1 H) 4,41 (s ancho, 3 H) 3,92 - 4,10 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,11 (s ancho, 1 H) 3,00 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H) 2,73 (s ancho, 1 H) 2,26 (t, *J*=6,87 Hz, 3 H) 2,06 (d, *J*=6,41 Hz, 2 H).

15 Ejemplo 189

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidín-3-ol

20



De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Hae y la Preparación A obteniendo 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidín-3-ol. CL-EM (M+H)⁺ = 521,1 RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 4 H) 7,01 - 7,26 (m, 4 H) 4,48 - 4,68 (m, 2 H) 4,44 (dd, *J*=9,03, 6,78 Hz, 1 H) 4,18 - 4,38 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,15 (dd, *J*=5,27, 3,76 Hz, 1 H) 2,96 - 3,06 (m, 1 H) 2,62 - 2,82 (m, 1 H) 2,12 (dddd, *J*=13,18, 8,85, 6,46, 6,15 Hz, 1 H) 1,55 - 1,66 (m, 3 H).

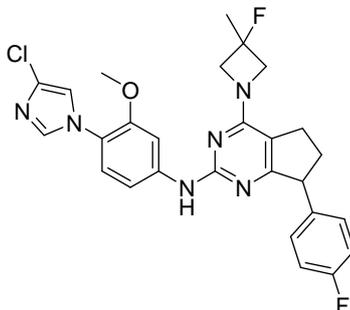
Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 189A y 189B.

30

Ejemplo 190

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidín-2-amina

5

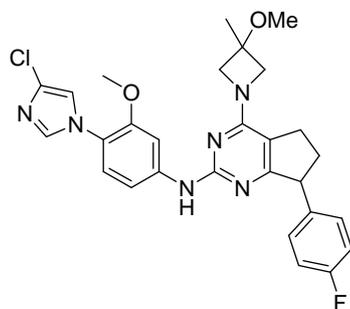


Se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de 1-(2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-ol (35 mg, 0,067 mmol) en CH_2Cl_2 (Volumen: 274 μl). A esta mezcla se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (13,62 μl , 0,074 mmol) gota a gota y la solución se agitó durante 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante una hora más. La reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC Prep obteniendo *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidín-2-amina, TFA (4,0 mg, 5,65 μmol). CL-EM (M+H)⁺ = 523,1 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,38 (s ancho, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,06 (t, $J=7,78$ Hz, 2 H) 4,78 (s ancho, 1 H) 4,54 (s ancho, 2 H) 4,42 (s ancho, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,12 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 3,00 (s ancho, 1 H) 2,75 (s ancho, 1 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 1,78 - 1,82 (s ancho, 3 H).

Ejemplo 191

N-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidín-2-amina

25



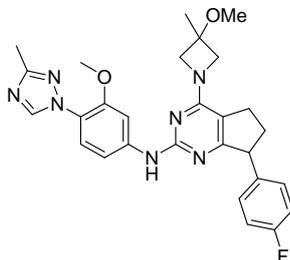
De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Haf y la Preparación A obteniendo *N*-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidín-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 535,1 RMN de ^1H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,75 (d, $J=4,27$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 7,44 (d, $J=8,55$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,33 (m, 4 H) 7,03 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,53 (d, $J=8,85$ Hz, 1 H) 4,24 - 4,43 (m, 3 H) 4,06 - 4,19 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,13 (ddd, $J=12,67, 6,56, 6,41$ Hz, 1 H) 3,01 (ddd, $J=15,95, 4,81, 4,58$ Hz, 1 H) 2,70 (td, $J=9,46, 3,66$ Hz, 1 H) 2,24 (tt, $J=8,96, 4,31$ Hz, 1 H) 1,63 (s, 3 H).

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 191A y 191B.

35

Ejemplo 192

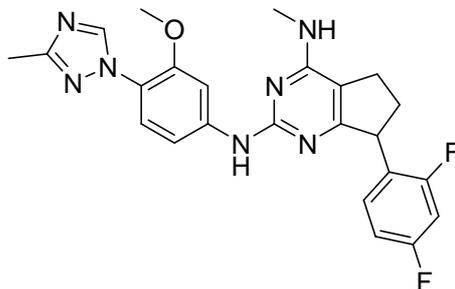
7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina



5 De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Haf y la Preparación D obteniendo 7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 516,1 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,77 (d, *J*=3,97 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,52 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,23 (t, *J*=5,49 Hz, 2 H) 7,03 (t, *J*=8,39 Hz, 2 H) 4,45 - 4,58 (m, 1 H) 4,35 (d, *J*=4,58 Hz, 2 H) 4,27 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 4,10 (d, *J*=10,07 Hz, 1 H) 3,85 - 4,04 (m, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 3,05 - 3,20 (m, 1 H) 2,92 - 3,05 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 1 H) 2,45 - 2,59 (m, 3 H) 2,23 (td, *J*=8,39, 4,27 Hz, 1 H) 1,57 - 1,72 (m, 3 H).
 10 Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 192A y 192B.

Ejemplo 193

7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



25 La mezcla de 2-cloro-7-(2,4-difluorofenil)-N-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (153 mg, 0,517 mmol), 3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (211 mg, 1,035 mmol) y H₂SO₄ (44,1 μl, 0,828 mmol) en N-Metil-2-pirrolidinona (Volumen: 2070 μl) se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadió lentamente NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC Prep (Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %. Columna: PHENOMENEX LUNA 30 x 100 mm, S10, Caudal: 40 ml / min, 30 -
 30 100 % B, 15 min) obteniendo 7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina, TFA (287 mg, 0,447 mmol, 86 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 464,1. RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,54 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 7,75 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 7,13 - 7,21 (1 H, m), 6,79 - 6,91 (2 H, m), 6,11 (1 H, d, *J*=4,27 Hz), 4,56 - 4,63 (1 H, m), 3,97 (3 H, s), 3,23 (3 H, d, *J*=4,27 Hz), 2,84 - 2,93 (1 H, m), 2,71 - 2,81 (2 H, m), 2,62 (3 H, s), 2,19 - 2,28 (1 H, m).
 35

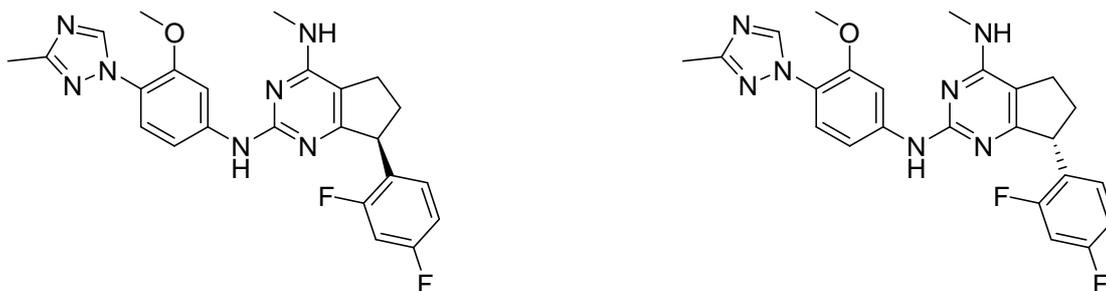
Ejemplos 193A y 193B

(S)-7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

5
y

(R)-7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

10



Se purificó una mezcla racémica de 7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 193) usando cromatografía de fluido supercrítico (SFC) quiral para proporcionar el pico A (Ejemplo 193A) y el pico B (Ejemplo 193B). Procedimiento SFC: Chiralpak OJ-H (30 x 150 mm), 30 % de metanol (0,1 % dietilamina) en CO₂, 100 x 10⁵ Pa, caudal 50 ml/min durante 12 min, absorbancia 268 nm, inyección 2,0 ml de solución 10 mg/ml en metanol, t_R (pico A) = 4,7 min, t_R (pico B) 9,6 min. No se determinó la estereoquímica absoluta de los enantiómeros individuales (Ejemplos 193A y 193B). 193A: CL-EM (M+H)⁺ = 446,2. CL T_i 13,03 min (Waters Sunfire 4,6X150 mm 10 hasta 100 % de B en A durante 15 min, 1,5 ml/min. (A es agua:MeOH:TFA 90:10:0,1; B es MeOH:agua:TFA 90:10:0,1)). RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,46 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,51 (1 H, d, J=8,55 Hz), 7,04 - 7,13 (2 H, m), 6,78 - 6,87 (3 H, m), 4,42 - 4,50 (1 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,13 (3 H, s), 2,62 - 2,79 (3 H, m), 2,49 (3 H, s), 1,96 - 2,08 (1 H, m).

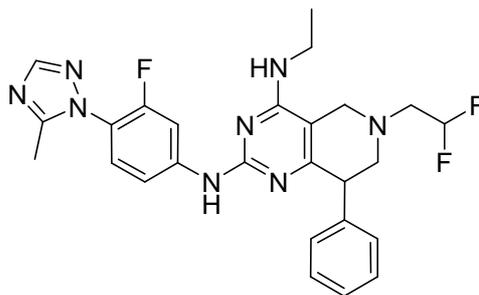
15

20

Ejemplo 194

25

6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



30

Se hizo reaccionar la Preparación AEo con difluoro-2-yodoetano, carbonato potásico y yoduro sódico en DMF a 80 °C para proporcionar 6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 194). CL-EM (M+H)⁺ = 509,4.

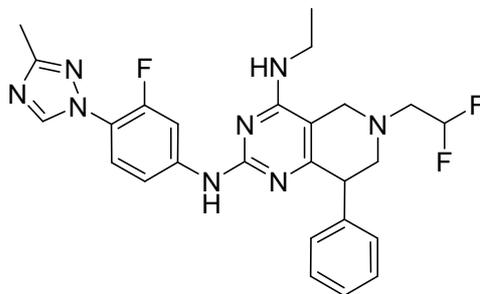
35

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 194A y 194B.

Ejemplo 195

6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina

5



Se hizo reaccionar la Preparación AEm con difluoro-2-yodoetano, carbonato potásico y yoduro sódico en DMF a 80 °C para proporcionar 6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 195). CL-EM (M+H)⁺ = 509,2.

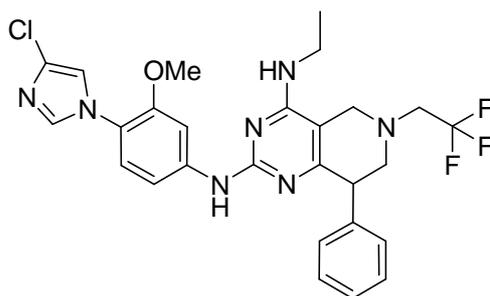
10

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 195A y 195B.

Ejemplo 196

15

N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



20

De un modo similar a la Preparación AEp y el Ejemplo 146, se transformó la Preparación AEK en N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 196). CL-EM (M+H)⁺ = 558,2.

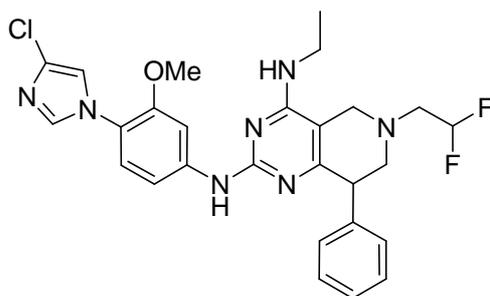
25

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 196A y 196B.

Ejemplo 197

30

N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina



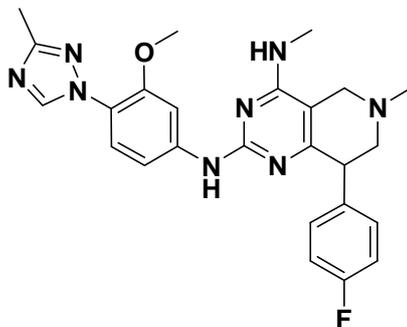
35

Se hizo reaccionar la Preparación AEk con difluoro-2-yodoetano, carbonato potásico y yoduro sódico en DMF a 80 °C para proporcionar N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina (Ejemplo 197). CL-EM (M+H)⁺ = 540,2.

Los enantiómeros individuales se separaron por cromatografía quiral SFC para proporcionar los Ejemplos 197A y 197B.

Ejemplo 198

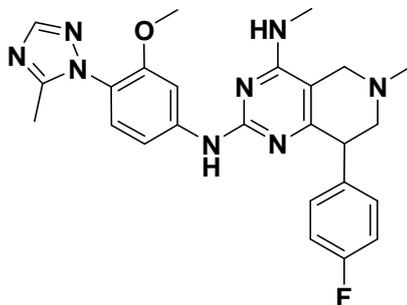
5 *8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina*



10 De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación D y la Preparación AHa para dar 8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M+H)⁺ = 475,2. La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 198A y 198B.

15 *Ejemplo 199*

20 *8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diamina*

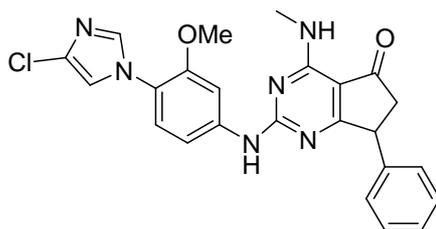


25 De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación DD y la Preparación AHa para dar 8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido [4,3-d]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M+H)⁺ = 475,2.

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 199A y 199B.

Ejemplo 200

30 *(±)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona*



35 Se calentó a 85 °C durante 12 h una solución de 2-cloro-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona (Preparación AN) (7 mg) y 4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (7 mg) en THF (0,2 ml) y ácido sulfúrico (4 mg). Se retiró el THF a vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para

dar el compuesto del epígrafe (como su sal TFA) como un aceite amarillento (9 mg). CL-EM (M+H)⁺ = 461,12. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (m), 7,1-7,4 (m), 4,50 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,50 (3H, s) y 3,19 (3H, s).

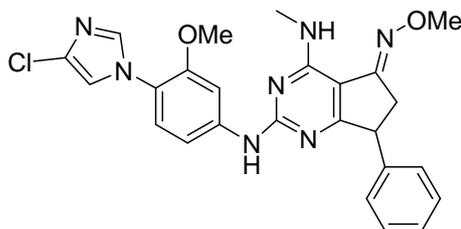
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 200A y 200B.

5

Ejemplo 201

O-metil oxima de (*E*)-2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-5-ona

10



Se calentó una solución 0,15 M del Ejemplo 200 en iPrOH con 4 eq de clorhidrato de metoxiamina a 85 °C durante 3 h. La HPLC de fase inversa proporcionó el material deseado como una sal TFA. CL-EM (M+H)⁺ = 490,2.

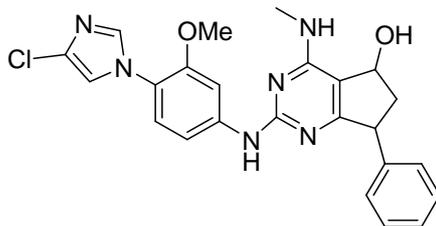
La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 201A y 201B.

15

Ejemplo 202

2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-5-ol

20



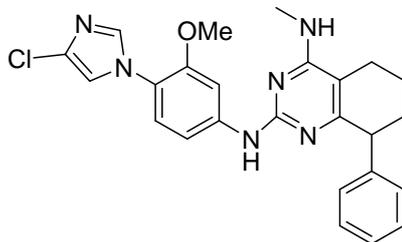
A una solución del Ejemplo 201 en metanol a ta se añadió NaBH₄, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se trató con EtOAc/H₂O para dar el producto deseado como un sólido blanco. CL-EM (M+H)⁺ = 463,1.

25

Ejemplo 203

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,4-diamina

30



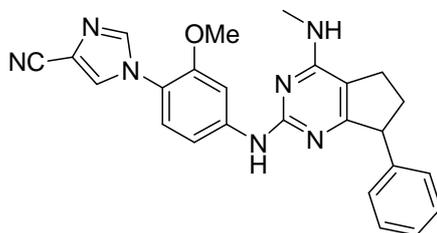
CL-EM (M+H)⁺ = 466,0. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,48 (1 H, d, J=1,5 Hz), 7,24 - 7,32 (4 H, m), 7,16 - 7,23 (1 H, m), 7,08 - 7,14 (2 H, m), 7,00 (2 H, s), 6,70 (1 H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 4,71 (1 H, d, J=3,0 Hz), 4,03 (1 H, t, J=5,6 Hz), 3,41 (3 H, s), 3,12 (3 H, d, J=4,8 Hz), 2,30 - 2,48 (2 H, m), 2,09 - 2,22 (1H, m, J=13,0, 9,7, 6,2, 3,3, 3,1 Hz), 1,74 - 1,96 (3 H, m).

35

La mezcla racémica se separó por cromatografía quiral para proporcionar los enantiómeros Ejemplo 203A y 203B.

Ejemplo 204

1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo

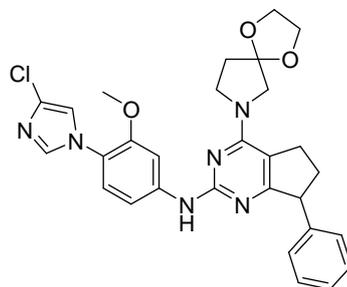


5

A una solución de 2-cloro-N-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-amina (Preparación Ga) (150 mg, 0,578 mmol) en Dioxano (Relación: 1, Volumen: 1013 μ l) se añadió 1-(4-amino-2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (Preparación AA) (124 mg, 0,578 mmol), y AcOH (Relación: 1,000, Volumen: 1013 μ l). La mezcla resultante se llevó hasta 100 °C en un vial herméticamente cerrado y se agitó durante la noche. La mezcla se llevó hasta pH 8 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por HPLC prep (Waters Sunfire C18, 50 X 250 mm, acetonitrilo/ H_2O /acetato amónico) dio 1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (57 mg, 0,130 mmol, 22,56 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 438,2. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,02 - 8,08 (2 H, m), 7,90 - 7,94 (1 H, m), 7,31 (2 H, t, J=7,63 Hz), 7,16 - 7,24 (4 H, m), 6,99 (1 H, dd, J=8,55, 2,14 Hz), 4,18 (1 H, t, J=8,09 Hz), 3,56 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 2,76 - 2,84 (1 H, m), 2,59 - 2,74 (2 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m).

Ejemplo 205

N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina

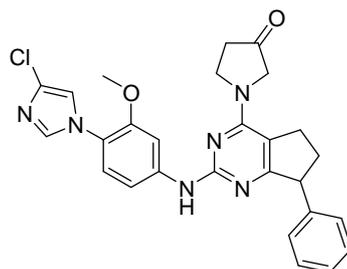


25

De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 184, se combinaron la Preparación Go y la Preparación A obteniendo N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina. CL-EM (M+H)⁺ = 545,1. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,89 (1 H, s), 7,62 (0,5 H, s ancho), 7,53 (0,5 H, s ancho), 7,37 - 7,45 (4 H, m), 7,32 - 7,36 (1 H, m), 7,30 (2 H, d, J=7,63 Hz), 7,23 (0,5 H, d, J=7,63 Hz), 7,14 (0,5 H, d, J=7,32 Hz), 4,40 - 4,47 (1 H, m), 4,25 (1 H, s ancho), 3,96 - 4,14 (6 H, m), 3,88 (4 H, s ancho), 3,34 - 3,46 (1 H, m), 3,28 (1 H, s ancho), 2,69 - 2,79 (1 H, m), 2,24 - 2,32 (1 H, m), 2,09 - 2,23 (2 H, m).

Ejemplo 206

1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ona

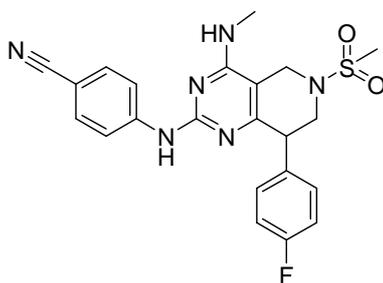


35

La mezcla de N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4,4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina (Ejemplo 205) (37 mg, 0,068 mmol) y HCl (272 μ l, 0,272 mmol) en THF (339 μ l) se calentó a 60 °C durante la noche. Se concentró para eliminar el THF y se añadió acetona (339 μ l) y HCl (272 μ l, 0,272 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h. El producto bruto se purificó por HPLC Prep (Disolvente A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, Disolvente B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %. Columna: PHENOMENEX LUNA 30 x 100 mm, S10, Caudal: 40 ml / min, 35 - 100 % de B, 40 min) y luego se purificó por HPLC Prep (Columna: PHENOMENEX LUNA C18 30 x100 mm, Disolvente A = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 95 : 5, Disolvente B = Acetato amónico 10 mM en H₂O / ACN 5 : 95. Caudal: 40 ml / min, 30 -100 % de B, 35 min) obteniendo 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ona (2,0 mg, 3,59 μ mol, 5,29 % de rendimiento).
CL-EM (M+H)⁺ = 501,3.

Ejemplo 207

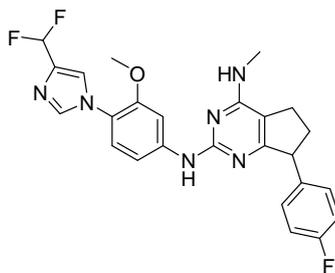
15 4-(8-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo



Utilizando 4-aminobenzonitrilo y Preparación AGa sucesivamente, se obtuvo el compuesto del epígrafe por los procedimientos generales descritos en la Preparación AGj, AGk y AGp. CL-EM (M+H)⁺ = 453,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 9,25 (s, 1H) 7,85 (d, *J*= 8,80 Hz, 2H) 7,55 (d, *J*= 8,80 Hz, 2H) 7,25 – 7,29 (m, 2H) 7,10 – 7,17 (m, 3H) 4,05 – 4,24 (m, 3H) 3,53 – 3,63 (m, 2H) 2,95 (d, *J*= 4,4 Hz, 3H) 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 208

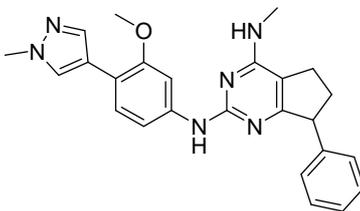
25 N2-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación EE y la Preparación Hh para dar N2-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M+H)⁺ = 481,1 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,19 (s, 1 H) 7,75 (s ancho, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,45 (dd, *J*=8,55, 3,05 Hz, 1 H) 7,31 (ddd, *J*=8,47, 5,26, 2,75 Hz, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,15 (td, *J*=8,77, 2,90 Hz, 2 H) 6,83 (t, *J*=55 Hz, 1H) 4,51 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 3,91 (d, *J*=3,05 Hz, 3 H) 3,18 (d, *J*=3,05 Hz, 3 H) 2,92 (d, *J*=9,16 Hz, 1 H) 2,76 - 2,85 (m, 2 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H).

Ejemplo 209

*N*2-(3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina



5

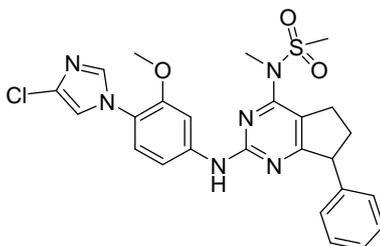
De una forma similar a la que se describe en el Ejemplo 8, se hicieron reaccionar la Preparación AO y la Preparación Ga para dar *N*2-(3-metoxi-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-*N*4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina. CL-EM (M+H)⁺ = 425,4. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,84 (1 H, d, *J*=2,01 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,32 (3 H, dd, *J*=13,55, 7,78 Hz), 7,19 - 7,26 (3 H, m), 7,07 (1 H, s), 6,78 (1 H, dd, *J*=8,28, 2,01 Hz), 4,60 (1 H, q, *J*=4,52 Hz), 4,16 - 4,23 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,64 (3 H, s), 3,11 (3 H, d, *J*=5,02 Hz), 2,58 - 2,76 (3 H, m), 2,00 - 2,11 (1 H, m).

10

Ejemplo 210

15

N-(2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metilmetanosulfonamida



20

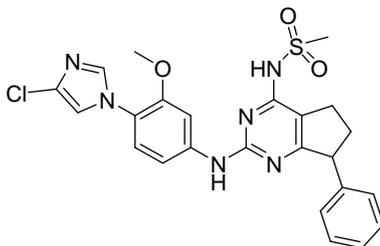
La Preparación G se hizo reaccionar con 0,9 eq de MeSO₂NHMe, 0,1 eq de Pd(OAc)₂, 0,15 eq de xanphos y Cs₂CO₃ a 110 °C. Se añadió entonces la Preparación A, para dar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 525,4 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 9,79 (s, 1 H) 7,75 - 7,77 (m., 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,32 - 7,35 (m, 2 H) 7,23 - 7,27 (m, 4 H) 7,16 - 7,18 (m, 1H) 4,35 (t, *J*=8,80 Hz, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,94 - 3,06 (m, 2 H) 2,57 - 2,61 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,04 - 2,08 (m, 1H).

25

Ejemplo 211

30

N-(2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metanosulfonamida



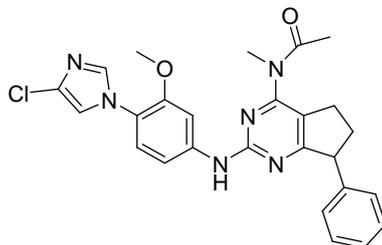
35

El compuesto del epígrafe se preparó como el Ejemplo 210, sustituyendo MeSO₂NH₂. CL-EM (M+H)⁺ = 511,0 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,73 - 7,76 (m., 2 H) 7,41 (s, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 8 H) 4,21 (t, *J*=8,40 Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 2,88 - 2,93 (m, 2 H) 2,69 - 2,73 (m, 1 H) 1,91 - 1,97 (m, 1H).

Ejemplo 212

N-(2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*-metilacetamida

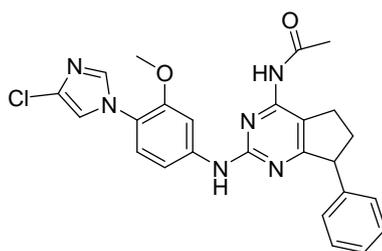
5



El Intermedio Ga se hizo reaccionar con *p*-metoxibencilamina en la forma de la Preparación Gd. El acoplamiento con la Preparación A en las condiciones del Ejemplo 184, seguido por tratamiento con TFA, condujo al compuesto C4 NH2. La reacción con AcCl en dicloroetano y DIPEA a temperatura ambiente durante 4 h proporcionó el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 489,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,92 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,36 - 7,12 (m, 7H), 4,38 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,33 (s, 3H), 2,81 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,17 (s, 3 H), 2,03 (dd, *J* = 8,8, 12,4 Hz, 1H).

15 Ejemplo 213

N-(2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*-acetamida

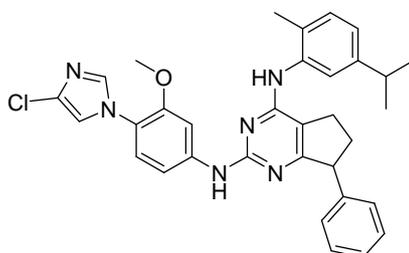


A una solución de Intermedio Ga se añadieron 1,5 eq de AcCl y 2 eq de DIPEA y se dejó hasta reflujo durante 3 días. El producto así obtenido se acopló con la Preparación A por el procedimiento del Ejemplo 184 para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 475,2 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 7,86 (s, 1 H) 7,54 (s., 1 H) 7,35 (d, *J*=8,40 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,04 - 7,21 (m, 6 H) 6,73 - 6,76 (m, 1H) 4,26 (t, *J*=8,00 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,58 - 2,80 (m, 3 H) 2,02 (s, 3 H) 1,96 - 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 214

*N*2-(4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-*N*4-(5-isopropil-2-metilfenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-2,4-diamina

30

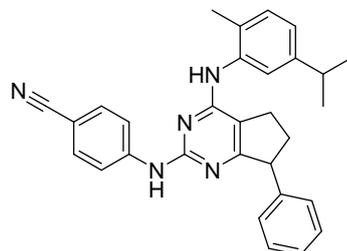


A una solución de 2-cloro-*N*-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-4-amina (Preparación Gp) (26,0 mg, 100 μmol) en Dioxano (Relación: 1, Volumen: 175 μl) se añadió 4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-metoxianilina (Preparación A) (22,37 mg, 100 μmol) y AcOH (Relación: 1,000, Volumen: 175 μl). La mezcla resultante se llevó hasta 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se llevó hasta pH 10 mediante la adición de NaOH acuoso 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (4 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se purificó por HPLC Prep para proporcionar el compuesto del epígrafe. CL-EM (M+H)⁺ = 565,2.

40

Ejemplo 215A y 215B

4-(4-(5-isopropil-2-metilfenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzoniitrilo



5

El procedimiento del Ejemplo 214 se usó para combinar 4-aminobenzoniitrilo y la Preparación Gp para proporcionar los compuestos de los epígrafes como dos atropoisómeros diferenciados y separables. CL-EM (M+H)⁺ = 460,3.

10 Ejemplos 216-256

Se usaron los siguientes procedimientos generales para unir la anilina apropiada con la Preparación Ga.

Procedimiento de acoplamiento A^a: El procedimiento que se describe en el Ejemplo 8.

Procedimiento de acoplamiento B^a: Los dos componentes se calentaron a 100 °C en HOAc/Dioxano 1:1.

15 El análisis se llevó a cabo en una de las siguientes columnas^b:

Procedimiento de CL A^b: Phenomenex Luna 3X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, TFA al 0,1 %

Procedimiento de CL B^b: Phenomenex Luna 2X50 agua/CH₃CN 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

Procedimiento de CL C^b: Phenomenex Luna 2X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, TFA al 0,1 %

Procedimiento de CL D^b: Waters 2X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

20 Procedimiento de CL E^b: Supelco Ascentis Exp agua/CH₃CN 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

Los tiempos de retención^c de la CL se expresan junto con el tiempo de ejecución del gradiente (tr/grad).

Ejemplo	Nombre del compuesto	Procedimiento de acoplamiento ^a	Procedimiento de CL ^b	Tiempo de retención CL ^c	(M+H) ⁺
216	N4-metil-N2-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	A	1,77/3	332,2
217	N2-(3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,63/4	347,2
218	N2-(4-fluorofenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,68/4	335,2
219	N2-(3,5-difluorofenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,87/4	353,2
220	N2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,83/4	381,2
221	N2-(4-bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	4,10/4	425,1
222	N2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,63/4	365,2
223	N4-metil-7-fenil-N2-(pirimidin-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	3,12/4	319,2
224	N4-metil-7-fenil-N2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	D	2,85/4	318,2
225	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzoniitrilo	A	D	3,57/4	342,2
226	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzoniitrilo	A	C	2,94/4	342,1
227	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzoniitrilo	A	C	2,92/4	342,1
228	2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzoniitrilo	A	E	2,64/8	342,2
229	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1-naftoniitrilo	A	E	5,73/8	392,2
230	5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)picolinoniitrilo	A	E	4,54/8	343,2

231	2-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo	A	E	4,65/8	356,2
232	2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo	A	E	4,57/8	382,2
233	3-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	B	E	4,37/8	342,1
234	N2-(4-terc-butilfenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	E	5,47/8	373,2
235	N4-metil-N2-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	E	3,79/8	395,1
236	N4-metil-7-fenil-N2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	E	5,13/8	400,8
237	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)ftalonitrilo	B	E	4,47/8	367,2
238	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo	B	E	4,90/8	410,1
239	N4-metil-7-fenil-N2-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	E	5,13/8	385,1
240	5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona	B	E	3,89/8	371,2
241	2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitrilo	B	E	4,08/8	357,2
242	2-bromo-5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo	B	E	4,89/8	420,1
243	N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzamida	B	E	3,50/8	388,2
244	1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)ciclopentanocarbonitrilo	B	E	4,91/8	410,2
245	N4-metil-7-fenil-N2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	B	E	4,14/8	372,2
246	4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo	B	E	5,04/8	426,1
247	1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo	B	C	3,30/4	382,3
248	1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenilamino)ciclopropanocarbonitrilo	B	C	3,06/4	427,1
249	N4-metil-N2-(2-metil-1H-indol-5-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,75/2	370,3
250	N2-(benzofuran-5-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,85/2	357,2
251	N2-(1H-indol-5-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,68/2	356,3
252	N4-metil-N2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,73/2	372,3
253	N2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,47/2	357,2
254	N4-metil-N2-(1-metil-1H-indol-5-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,82/2	370,3
255	N4-metil-N2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	B	1,78/2	388,2
256	N2-(4-bromo-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina	A	A	2,63/4	425,0/ 427,0

Procedimiento de acoplamiento A^a: El procedimiento que se describe en el Ejemplo 8.

Procedimiento de acoplamiento B^a: Los dos componentes se calentaron a 100 °C en HOAc/Dioxano 1:1.

El análisis se llevó a cabo en una de las siguientes columnas^b:

Procedimiento de CL A^b: Phenomenex Luna 3X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, TFA al 0,1 %

Procedimiento de CL B^b: Phenomenex Luna 2X50 agua/CH₃CN 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

Procedimiento de CL C^b: Phenomenex Luna 2X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, TFA al 0,1 %

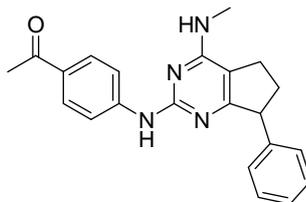
Procedimiento de CL D^b: Waters 2X50 agua/MeOH 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

5 Procedimiento de CL E^b: Supelco Ascentis Exp agua/CH₃CN 95/5 a 5/95, NH₄OAc al 0,1 %

Los tiempos de retención de CL^c se expresan junto con el tiempo de ejecución del gradiente (tr/grad).

Ejemplo 257

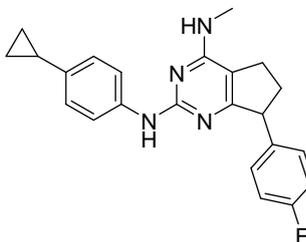
10 1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)etanona



15 Se calentó a 80 °C durante 12 horas una mezcla del Ejemplo 256 (20 mg, 0,047 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (67,9 mg, 0,188 mmol) y Tetraquis(5,43 mg, 4,70 μmol) en tolueno (188 μl). El producto bruto se purificó por HPLC prep. El producto resultante se trató con HCl (0,8 eq.) en acetona (0,285 M) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró obteniendo 1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)etanona (4 mg, 10,3 μmol, 22 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 389,2 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,74 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 3 H) 7,19 - 7,36 (m, 2 H) 7,08 (dd, J=8,55, 1,83 Hz, 1 H) 4,45 (s ancho, 1 H) 3,86 - 3,98 (m, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 3 H) 2,93 (s ancho, 1 H) 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 2,53 - 2,63 (m, 3 H) 2,11 - 2,23 (m, 1 H).

Ejemplo 258

25 N2-(4-ciclopropilfenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

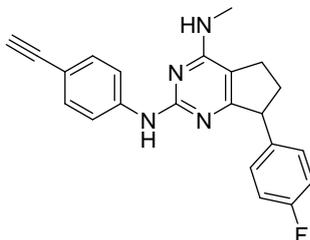


30 A una solución del análogo fluorado del Ejemplo 256 (150 mg, 0,338 mmol) en Tolueno (Relación: 20, Volumen: 1611 μl) se añadió ácido ciclopropilborónico (37,8 mg, 0,440 mmol), PdOAc₂ (3,80 mg, 0,017 mmol), triciclohexilfosfina (9,49 mg, 0,034 mmol), ortofosfato potásico (251 mg, 1,184 mmol) y agua (Relación: 1,000, Volumen: 81 μl). La mezcla resultante se llevó hasta 110 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con agua (2 ml), salmuera (2 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Sílice, EtOAc/Hexanos) dio N2-(4-ciclopropil-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (15 mg, 0,037 mmol, 10,96 % de rendimiento). CL-EM (M+H)⁺ = 405,1 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,60 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=7,93, 5,80 Hz, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 6,69 - 6,78 (m, 1H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 3,62 - 3,71 (m, 3 H) 2,98 - 3,11 (m, 3 H) 2,72 - 2,85 (m, 1 H) 2,55 - 2,72 (m, 2 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,17 Hz, 1 H) 0,73 - 0,86 (m, 1 H) 0,46 - 0,61 (m, 1 H).

40

Ejemplo 259

N2-(4-etinilfenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina

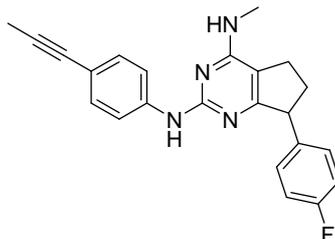


5

La mezcla de tributil(etinil)estannano (53,3 mg, 0,169 mmol), el análogo fluorado del Ejemplo 256 (50 mg, 0,113 mmol) y tetraquis (10,0 mg, 0,011 mmol) en tolueno (226 μ l) se calentó a 110°C durante 2 h y luego se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep obteniendo *N2-(4-etinil-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina* (1,5 mg, 3,86 μ mol). CL-EM (M+H)⁺ = 389,2 RMN de ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,86 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H) 7,16 (dd, *J*=7,78, 5,65 Hz, 3 H) 7,01 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H) 6,71 (s ancho, 1 H) 4,52 (s ancho, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,15 (d, *J*=4,88 Hz, 3 H) 2,67 (d, *J*=9,77 Hz, 3 H) 1,95 - 2,14 (m, 1 H).

15 Ejemplo 260

7-(4-fluorofenil)-N4-metil-N2-(4-(prop-1-inil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



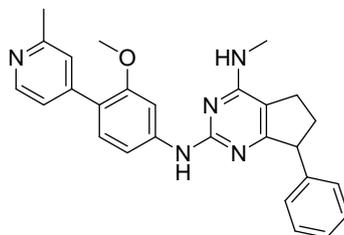
20

La mezcla de tributil(prop-1-inil)estannano (55,7 mg, 0,169 mmol), el análogo fluorado del Ejemplo 256 (50 mg, 0,113 mmol) y tetraquis (10,0 mg, 0,011 mmol) en tolueno (226 μ l) se calentó a 110°C durante 2 h y luego se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep obteniendo *7-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(prop-1-inil)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina* (2,0 mg, 4,97 μ mol). CL-EM (M+H)⁺ = 403,3 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 7,10 - 7,23 (m, 3 H) 6,93 - 7,08 (m, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 4,51 (s ancho, 1 H) 4,05 - 4,29 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,14 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H) 2,56 - 2,79 (m, 3 H) 2,09 - 2,14 (m, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H).

25

30 Ejemplo 261

N2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



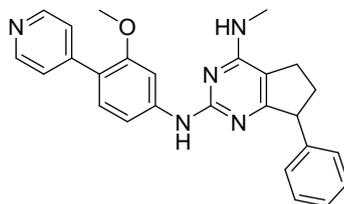
La mezcla de ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (25,1 mg, 0,183 mmol), Ejemplo 256 (26 mg, 0,061 mmol), tetraquis (14,1 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico (13,0 mg, 0,122 mmol) en tolueno (255 μ l)/agua (50 μ l) se calentó a 150°C durante 5 h y luego se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep obteniendo *N2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina* (5,0 mg, 0,011 mmol). CL-EM (M+H)⁺ = 438,2 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,60 (s ancho, 1 H) 8,06 - 8,19 (m, 2 H) 7,75 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,22 - 7,38 (m, 4 H) 4,43 - 4,57 (m, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 3 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 2,73 - 2,89 (m, 5 H) 2,19 (dt, *J*=9,16, 6,87 Hz, 1 H).

35

40

Ejemplo 262

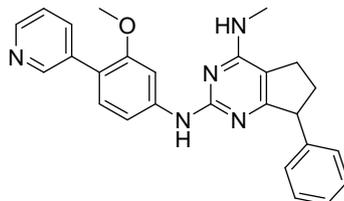
N2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



5

La mezcla de 4-(tributylestannil)piridina (69,2 mg, 0,188 mmol), Ejemplo 256 (20 mg, 0,047 mmol) y tetraquis (5,43 mg, 4,70 μ mol) en tolueno (196 μ l)/agua (39 μ l) se calentó a 100°C durante 12 h, y luego se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep obteniendo N2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (4,0 mg, 9,44 μ mol). CL-EM (M+H)⁺ = 424,2 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,20 – 8,90 (m, 4H) 7,74 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,23 - 7,37 (m, 4 H) 4,43 - 4,54 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 2 H) 2,12 - 2,29 (m, 1 H).
Ejemplo 263

15 N2-(3-metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina



La mezcla de 3-(tributylestannil)piridina (55,4 mg, 0,150 mmol), Ejemplo 256 (16 mg, 0,061 mmol) y tetraquis (4,35 mg, 3,76 μ mol) en tolueno (188 μ l) se calentó a 100°C durante 12 h, y luego se retiró el disolvente a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep obteniendo N2-(3-metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2,4-diamina (4,0 mg, 9,44 μ mol). CL-EM (M+H)⁺ = 424,2 RMN de ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,52 (s ancho, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,41 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 3 H) 4,41 - 4,56 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,16 - 3,28 (m, 3 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 2,73 - 2,88 (m, 2 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H).

25

PROCEDIMIENTOS BIOLÓGICOS

Ensayos celulares para inhibición de producción A β 1-40 y A β 1-42

30

Células H4 transfectadas establemente con APP751 conteniendo la mutación Swedish (clon H4 APP751 SWE 8.20, desarrollada a BMS) se mantuvieron en fase logarítmica a través de paso dos veces por una ranura de 1:20. Para determinaciones de Cl₅₀, se plaquearon 30 μ l de células (1,5 x 10⁴ células/pocillo) en medios DMEM que contienen BSA al 0,0125 % (Sigma A8412) directamente en placas de compuesto de 384 pocillos (Costar 3709) conteniendo 0,1 μ ml de compuesto diluido en serie en DMSO. Tras incubación durante 19 horas en CO₂ al 5 % a 37°C, las placas se centrifugaron brevemente (1000 rpm, 5 min). Se transfirió una alícuota de 10 μ l de cada pocillo a una segunda placa de ensayo (Costar 3709) para medidas de A β 40. Se prepararon cócteles de anticuerpos de forma reciente mediante dilución en Tris-HCl 40 mM (pH 7,4) con BSA al 0,2 % y se añadieron a placas de ensayo. Para medidas de A β 42, los anticuerpos específicos para el neoepítipo A β 42 (565, desarrollada en BMS; conjugado al reactivo de Wallac (Perkin Elmer)) y la secuencia N-terminal de péptido A β (26D6, desarrollada en SIBIA conjugada a APC (Perkin Elmer)) se mezclaron y se añadieron 20 μ l de la mezcla a cada pocillo de la placa de células incubadas produciendo una concentración final de 0,8 ng de 565/pocillo y 75 ng 26D6/pocillo. Para las medidas de A β 40, se mezclaron anticuerpos específicos para el neoepítipo A β 40 (TSD, desarrollado a BMS Squibb; conjugado al reactivo de Wallac (Perkin Elmer)) y 26D6 como se describe anteriormente y se añadieron 20 μ l de la mezcla a las alícuotas de 10 μ l que se pueden retirar anteriormente de la placa de células produciendo una concentración final de 1,6 ng de TSD /pocillo y 17,5 ng de 26D6/pocillo. Se sellaron placas de ensayo que contenían anticuerpos con lámina de aluminio y se incubaron durante toda una noche a 4°C. Se determinó señal usando un contador de Viewlux (Perkin Elmer) y se determinaron valores de Cl₅₀ usando ajuste de curva en CurveMaster (basado en Excel Fit).

45

La actividad de compuestos representativos de la presente divulgación, basada en valores de Cl₅₀ celulares de A β 42 en clon H4 APP751 SWE 8.20, se ilustró en la Tabla 1 (más adelante).

50

Tabla 1

Compuesto de Ejemplo	Índice de Actividad ^a	Compuesto de Ejemplo	Índice de Actividad ^a
1	+++	85	+++
2	+++	86	++
3	++	87	60 nM
3A	+++	88	++
3B	++	88A	4,5 nM
4	+++	88B	++
4A	+++	89	++
4B	++	90A	++
5	+++	90B	270 nM
5A	+++	91A	+++
5B	++	91B	+
6	++	92	++
6A	+++	93	20 nM
6B	++	94	+++
7A	+++	94A	+++
7B	++	94B	++
8	+++	95	+++
9	8,1 nM	95A	+++
10	+++	95B	++
11	+++	96	+++
11A	3,8	96A	+++
11B	+++	96B	4,6 nM
12	+++	97	+++
12A	+++	97A	+++
13	-	97B	++
14	-	98	++
15	++	98A	+++
16	++	98B	++
16A	+++	99	19 nM
16B	+	99A	++
17	++	99B	190 nM
17A	120 nM	100	+++
17B	++	100A	4,7 nM
18	++	100B	++
18A	8,8 nM	101	++
18B	++	101A	+++
19	++	101B	++
19A	++	102	+++
19B	59 nM	102A	+++
20	+++	102B	++
20A	+++	103	+++
20B	++	103A	+++
21	++	103B	++
21A	++	104	++
21B	+	105	8,8 nM
23	++	106	++
23A	++	107	++
23B	+	107A	++
24	++	107B	+
24A	++	108	20 nM
24B	200 nM	109A	+++
25	++	109B	+++
26	+++	110A	+++
26A	++	110B	++
26B	++	111	35 nM
27	++	112	+++
28	++	112A	+++
28A	++	112B	++
29	++	113	5,7 nM
29A	++	113A	+++
29B	++	113B	++
30	++	114	+++

ES 2 554 327 T3

30A	++	114A	++
30B	230 nM	114B	+
31	+	115	+++
32	++	115A	+++
33	100 nM	115B	++
34	++	116	++
35	+++	116A	+++
36	++	116B	+
37	+++	117	45 nM
38	++	117A	++
38A	12 nM	117B	+
38B	++	118	++
39	++	118A	+++
39B	+	118B	+
40A	+++	119	++
40B	+	119A	7,4 nM
41	++	119B	+
41A	++	120	++
41B	++	120A	+++
41C	++	120B	+
41D	++	121	++
42	++	121A	+++
42A	+++	121B	120 nM
43	+++	122A	+++
44	13 nM	123A	++
44A	+++	123B	370 nM
45A	++	124	++
45B	2,5 nM	124A	+++
45C	++	124B	++
45D	+++	125	++
46	+++	126	++
46A	+++	127	++
46B	++	127A	+++
47	+++	127B	++
48	18 nM	128	+
48A	+++	129	++
48B	130 nM	129A	+++
49	+++	130	+++
49A	+++	130A	+++
49B	++	131	++
50	+++	131A	+++
50A	+++	132	++
50B	++	132A	15 nM
51	4,5 nM	133	++
51A	+++	133A	+++
51B	+++	134	+++
52	++	134A	3,6 nM
52A	+++	135	++
52B	++	135A	++
53	++	136	+++
53A	+++	136A	+++
53B	++	137	11 nM
54	++	137A	+++
54A	++	138	++
54B	+++	138A	+++
55	++	139	++
55B	++	139A	++
56	++	140	++
56A	+++	140A	+++
56B	++	141	++
57A	14 nM	141A	+++
57B	+	142	++
58A	+++	143	++
58B	120 nM	143B	430 nM

ES 2 554 327 T3

59	++	144	++
59A	+++	144B	540 nM
60	+++	145	++
60A	5,6 nM	146	++
60B	++	147	++
61	++	148A	+++
61A	+++	149	++
61B	++	150	++
62	++	151	+++
62A	+++	151A	+++
62B	86 nM	152	++
63	++	153	++
63A	++	154	++
63B	+	154A	+++
64	++	155A	+++
64A	+++	156	+++
64B	++	156A	9,8 nM
65	++	157	++
65A	5,3 nM	157A	++
65B	160 nM	158	++
66	++	159	++
66A	+	160	++
66B	+++	161	+
67	++	162	++
67A	++	162A	++
67B	540 nM	163A	+++
68	++	164A	++
69	++	165	++
69A	+++	165A	++
69B	+	165B	180 nM
70	+++	166	+
70A	+++	167A	26 nM
70B	++	168A	+++
71	++	169	++
71A	+++	169A	+++
71B	++	170	++
72	+++	170A	+++
73	3,8 nM	171	16 nM
74A	++	171A	++
75	++	172A	+++
75A	+++	172B	+
75B	++	173	490 nM
76	++	174	++
77	++	175	++
78	++	175A	+++
78A	19 nM	176	+++
78B	++	176A	+++
79A	5,8 nM	176B	+++
79B	++	177	++
80	++	178	+++
80A	++	179	++
81	++	180	++
82	++	181	++
82A	+++	181A	+++
82B	++	181B	50 nM
83	++	182	++
83A	+++	182A	+++
83B	++	182B	++
84	++	183	11 nM
84A	++	183A	+++
84B	290 nM	183B	++
184	++	211	+++
185	++	212	33 nM
186	++	213	insol

ES 2 554 327 T3

187	++	214	77 nM
187A	++	215A	^
187B	++	215B	173 nM
188	19 nM	216	^
189	+++	217	^
189A	+++	218	3700 nM
189B	++	219	^
190	37 nM	220	550 nM
191	++	221	^
191A	++	222	^
191B	96 nM	223	11000 nM
192	64 nM	224	^
192A	170 nM	225	18 nM
192B	16 nM	226	+
193	++	193B	++
193A	+	227	12 nM
194	++	228	^
194A	++	229	^
194B	175 nM	230	42 nM
195	17 nM	231	+
195A	26 nM	232	^
195B	+	233	^
196	++	234	^
196A	+++	235	+
196B	54 nM	236	^
197	16 nM	237	29 nM
197A	60 nM	238	+
197B	+++	239	+
198	++	240	Insol
198A	+	241	Insol
198B	15 nM	242	67 nM
199	++	243	+
199A	+	244	^
199B	+++	245	^
200	++	246	31 nM
200A	++	247	+
200B	++	248	^
201	5,3 nM	249	^
201A	10 nM	250	^
201B	++	251	^
202	+++	252	^
203	19 nM	253	5900 nM
203A	+++	254	1000 nM
203B	++	255	^
204	19 nM	256	97 nM
204A	19 nM	257	++
204B	+	258	^
205	++	259	940 nM
206	15 nM	260	860 nM
207	+	261	+++
208	++	262	+++
209	+++	263	32 nM
210	61 nM		

^aActividad basada en valores de Cl_{50} celular de A β 42 en clon H4 APP751 SWE 8.20.

+++ = 1,5 nM - 0,0099 M

++ = 0,010 – 0,100 μ M

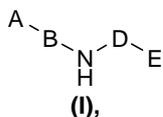
+ = 0,100 – 1,0 μ M

^ = > 1,0 μ M

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

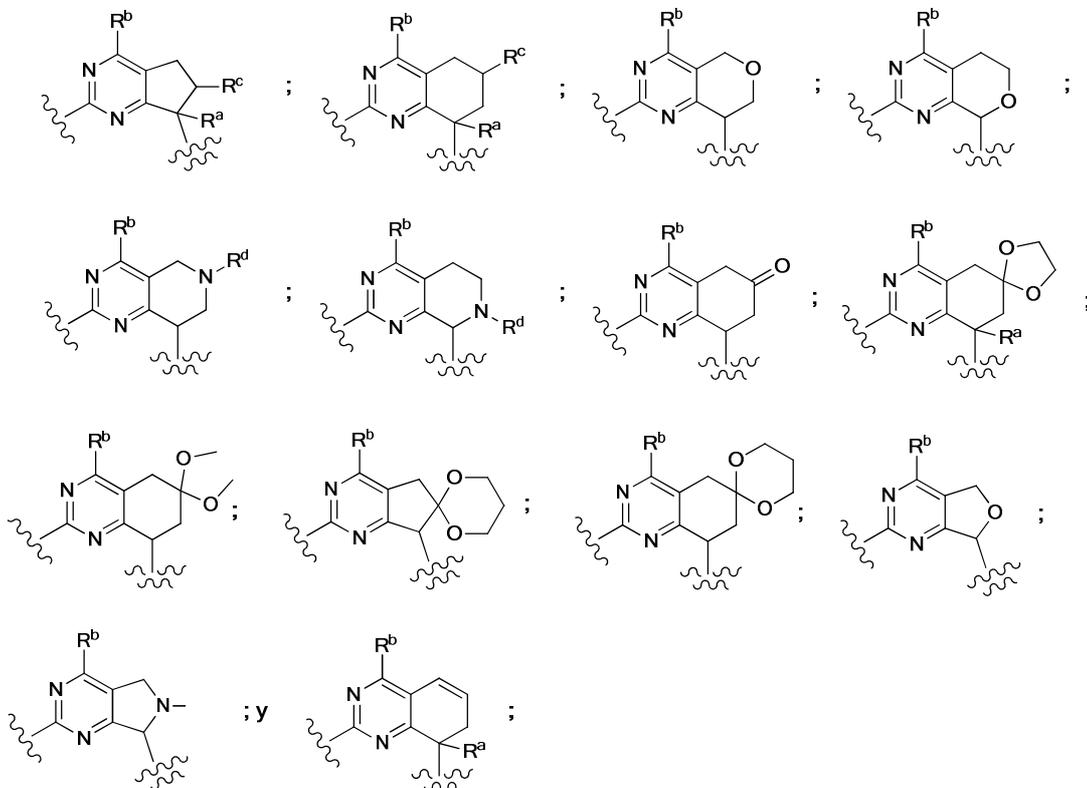


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

10

A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆; B se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₃-alcoxi-C₁₋₆, ciano, dialquilamino C₁₋₃-alcoxi C₁₋₆, halo, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, metilamino y amino; D se selecciona de

15



20

indica el punto de unión del átomo de nitrógeno a la molécula parental;



25

indica el punto de unión al resto 'E';

R^a se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ e hidroxilo; R^b es -NR^xR^y, en el que R^x y R^y están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en donde la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con grupo alcoxi C₁₋₄; o, R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un enlace doble y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, NR^z y S; en donde R^z se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₄; y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

30



seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, -NR^fR^g, oxo, dioxolanilo espirocíclico; en donde R^f y R^g están independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alcocarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆;

R^c se selecciona de hidrógeno, alquilsulfonilo C₁₋₄, alquilsulfonilamido C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, cicloalquilamino C₃₋₇, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;

R^d se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄alquilcarbonilo C₁₋₄, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, dialquilamino C₁₋₆-alquilcarbonilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄, en los que la parte alquilo del alcocarbonilo, el alquilcarbonilo y el alquilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de dialquilamino C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y

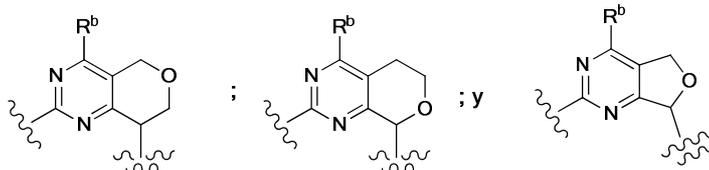
E se selecciona de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, (cicloalquilo C₄₋₇)alquilo C₁₋₄, bencilo, fenilo y un anillo heteroaromático de cinco a seis miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, en los que el fenilo, la parte fenilo del bencilo y el anillo heteroaromático están cada uno opcionalmente sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es un anillo heteroaromático de cinco miembros que contiene de uno a tres átomos de nitrógeno; en donde dicho anillo heteroaromático está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halo y alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que B se selecciona de fenilo y piridinilo, en donde el fenilo y el piridinilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆ y halo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, halo, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆.

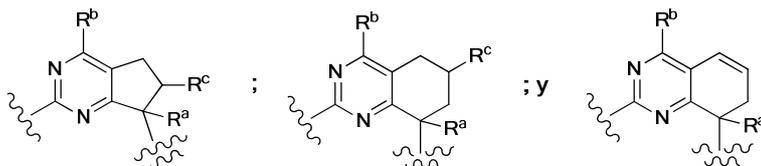
5. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D está seleccionado de



6. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es -NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en donde la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C₁₋₄.

7. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es -NR^xR^y, en donde R^x y R^y, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z; en donde R^z se selecciona de alquilo C₁₋₆ y alcocarbonilo C₁₋₄; y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, -NR^fR^g, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en donde R^f y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcocarbonilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D está seleccionado de

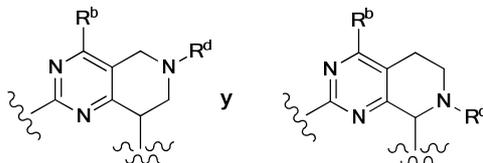


9. Un compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es -NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, hidroxialquilo C₁₋₄ y trideuterometilo, en donde la parte alquilo del (cicloalquilo C₃₋₇)alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C₁₋₄.

10. Un compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es -NR^xR^y,

en donde R^x y R^y , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z ; en donde R^z se selecciona de alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-4} ; y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, $-NR^fR^g$, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en donde R^f y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxicarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} .

11. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D está seleccionado de



12. Un compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroxialquilo C_{1-4} y trideuterometilo, en donde la parte alquilo del (cicloalquilo C_{3-7})alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituida con un grupo alcoxi C_{1-4} .

13. Un compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^b es $-NR^xR^y$, en donde R^x y R^y , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico o bicíclico de cuatro a siete miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O y NR^z ; en donde R^z se selecciona de alquilo C_{1-6} y alcoxicarbonilo C_{1-4} ; y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , hidroxilo, $-NR^fR^g$, oxo y dioxolanilo espirocíclico; en donde R^f y R^g están independientemente seleccionados de hidrógeno, alcoxicarbonilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} .

14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de

N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 (S)-4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 (R)-4-(Azetidín-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-ciclopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-ciclobutil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-isopropil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(3-Fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-

- diamina;
 N²-(2-Fluoro-5-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-metoxipiridin-3-il)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 5 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 10 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 15 N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 20 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 25 4-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 30 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 35 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(2-metilpirrolidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 40 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 45 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-ol;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 50 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 55 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(2-etilpirrolidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 60 4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 65 N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-

- (trifluorometil)pirrolidin-3-ol;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(metilamino)azetidid-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-(dimetilamino)azetidid-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N²-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(4-fluoro-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-(3-etoxipropil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 3-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ilamino)propan-1-ol;
 7-(4-fluorofenil)-N₂-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N₄-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-(1-ciclopropil-2-metoxietil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-trideuterometil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N₄-((R)-1-metoxibutan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-((S)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

- N²-(4-(4-cloro-1H-imiazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imiazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 5 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 10 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴,N⁴-dimetil-8-fenil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 15 8-(4-fluorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
- 25 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
- 30 N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 35 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 40 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-8-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 45 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 50 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 55 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
- 60 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 65 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 8-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetid-1-il)-N-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

- 8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-clorofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 5 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 10 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 15 8-(4-clorofenil)-N²-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-bromofenil)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
8-(4-bromofenil)-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 25 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 30 N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N⁴-etil-N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 35 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-((R)-1-ciclopropiletil)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 40 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-7-(4-fluorofenil)-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 45 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N⁴-metil-8-fenil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
- 50 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 55 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]pirimidin-2-amina;
- 60 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 65 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-clorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;

- ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(2,4-difluorofenil)-N⁴-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-7-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-7-alil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,5-difluorofenil)-N₄-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-N₄-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-8-(3,4-difluorofenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(3,4-difluorofenil)-N₄-etil-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 8-(3,4-difluorofenil)-N₄-etil-N₂-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-((R)-1-ciclopropiletil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₄-etil-N₂-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-8-(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 4-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-8-il)benzonitrilo;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidina-1-il)-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-N⁴-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-etil-8-(4-fluorofenil)-N⁴-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N⁴,N⁴-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-amina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N₄-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-6(5H)-carboxilato de metilo;
 (2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)(ciclopropil)metanona;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-metoxietanona;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)-2-(dimetilamino)etanona;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-6-(ciclopropilsulfonil)-N₄-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etanona;
 N₂-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N₄-etil-6-(etilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-

- 2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 5 6-(ciclopropilsulfonil)-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 6-(ciclopropilsulfonil)-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 10 ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metanona;
 ciclopropil(4-(etilamino)-2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilamino)-8-fenil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)metanona;
 15 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,N4-dimetil-6-(metilsulfonil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 20 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 25 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 30 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 35 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6-(metilsulfonil)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 40 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,6-dietil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-8-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 45 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina;
 50 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 55 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((S)-3-fluoropirrolidina-1-il)-7-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
 60 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4,7-dietil-8-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidina-7(8H)-carboxilato de metilo;
 65 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(etilamino)-8-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-

- 7(8H)-il)etanona;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-N4-metil-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-8-(4-fluorofenil)-4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-amina;
 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-etil-8-(4-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-N²-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N⁴-trideuterometil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-8-fenil-7,8-dihidroquinazolin-8-ol;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-8-ol;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7-ol;
 (6S,7S)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(dimetilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-6-ol;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-cloroazetidina-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoroazetidina-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-metoxiazetidina-1-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5,8-dioxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)azetidina-3-ona;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-etoxiazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(5-oxa-2-azaespiro[3.4]octan-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilazetidina-3-ol;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-4-(3-fluoro-3-metilazetidina-1-il)-7-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 7-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxi-3-metilazetidina-1-il)-N-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
 7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (S)-7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 (R)-7-(2,4-difluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
 6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 6-(2,2-difluoroetil)-N4-etil-N2-(3-fluoro-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 N4-etil-N2-(3-metoxi-4-(4-cloro-1H-13-imidazol-1-il)fenil)-8-fenil-6-(2,2-difluoroetil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 8-(4-fluorofenil)-N2-(3-metoxi-4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-2,4-diamina;
 (±)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona;
 O-metil oxima de (E)-2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ona;
 2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-5-ol;

- 5 N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina-2,4-diamina;
1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
N-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-fenil-4-(1,4-dioxo-7-azaespiro[4.4]nonan-7-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-amina;
- 10 1-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ona;
N2-(4-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(3-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 15 N-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida;
N-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-metanosulfonamida;
N-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-metilacetamida;
N-(2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-N-acetamida;
N2-(4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-metoxifenil)-N4-(5-isopropil-2-metilfenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N2-(3-metoxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina,
y
N2-(3-metoxi-4-(piridin-3-il)fenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
o
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 15. Un compuesto seleccionado entre
- 4-(8-(4-fluorofenil)-4-(metilamino)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
4-(4-(5-isopropil-2-metilfenilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 30 N4-metil-N2-(2-metilpiridin-4-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(4-fluorofenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(3,5-difluorofenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 35 N2-(4-cloro-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(4-bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-7-fenil-N2-(pirimidin-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-7-fenil-N2-(piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 40 4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 45 4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1-naftonitrilo;
5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)picolinonitrilo;
2-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)acetonitrilo;
2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo;
- 50 3-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
N2-(4-terc-butilfenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-N2-(4-(metilsulfonil)fenil)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-7-fenil-N2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- 55 4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)ftalonitrilo;
4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
N4-metil-7-fenil-N2-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona;
- 60 2-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitrilo;
2-bromo-5-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)benzamida;
1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)ciclopentanocarbonitrilo;
- 65 N4-metil-7-fenil-N2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;
1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
1-(2-metoxi-4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenilamino)ciclopropanocarbonitrilo;
- N4-metil-N2-(2-metil-1H-indol-5-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- N2-(benzofuran-5-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
- N2-(1H-indol-5-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;

5 N4-metil-N2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-N2-(1-metil-1H-indol-5-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N4-metil-N2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
10 N2-(4-bromo-3-metoxifenil)-N4-metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
1-(4-(4-(metilamino)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-ilamino)fenil)etanona;
N2-(4-ciclopropilfenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
N2-(4-etinilfenil)-7-(4-fluorofenil)-N4-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
7-(4-fluorofenil)-N4-metil-N2-(4-(prop-1-inil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4-diamina;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20 17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos que responden a la reducción de péptido β -amiloide en un mamífero que lo necesita, en el que dicho trastorno se selecciona de Enfermedad de Alzheimer (AD), Síndrome de Down, alteración cognitiva débil (MCI), angiopatía amiloide cerebral (CAA), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), esclerosis lateral amiotrófica (ALS-D), miositis de cuerpos de inclusión (IBM) y degeneración macular relacionada con la edad.

25 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde dicho trastorno se selecciona de Enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down.

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en donde dicho trastorno es Enfermedad de Alzheimer.