

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 557**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13725042 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2861582**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos hidroxilados de ciclopentilpirimidina**

30 Prioridad:

17.05.2012 US 201261648473 P

14.03.2013 US 201361785122 P

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

13.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ASKIN, DAVID;
HAN, CHONG;
LANE, JONATHAN W.;
REMARCHUK, TRAVIS;
SHAKYA, SAGAR;
SOWELL, C. GREGORY;
SPENCER, KEITH L. y
STENGEL, PETER J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 582 557 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

Proceso para la preparación de compuestos hidroxilados de ciclopentilpirimidina

5 **Campo de la invención**

En el presente documento se desvelan procesos para preparar y purificar compuestos de ciclopentilpirimidina con actividad terapéutica, contra enfermedades como el cáncer, como inhibidores de la actividad de AKT quinasa.

10 **Antecedentes de la invención**

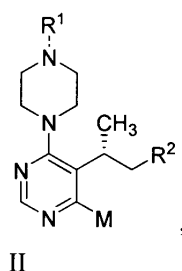
Las enzimas de la proteína quinasa B/AKT son un grupo de serina/treonina quinasas que se sobreexpresan en ciertos tumores humanos. La publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2008/006040 y la patente de Estados Unidos n.º 8.063.050 describen una serie de inhibidores de la AKT, incluyendo el compuesto (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona (GDC-0068). Si bien los procesos descritos en el documento WO2008/006040 y en la patente de Estados Unidos n.º 8.063.050 son útiles para proporcionar compuestos hidroxilados de ciclopenta[d]pirimidina como inhibidores de la proteína quinasa AKT, se necesitan procesos alternativos o mejorados, incluyendo procesos para la fabricación a gran escala de estos compuestos.

El documento EP-A-1 188 754 desvela derivados de pirimidina similares a los compuestos intermedios utilizados en el presente proceso.

25 **Breve resumen de la invención**

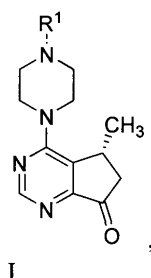
Se desvelan procesos para la preparación, separación y purificación de los compuestos que se detallan en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen inhibidores de la proteína quinasa AKT, sus sales, y compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

30 Un aspecto incluye un proceso que incluye la ciclación de un compuesto de fórmula II



o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula I

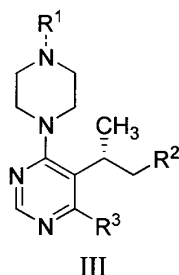
35



o una de sus sales, en la que:

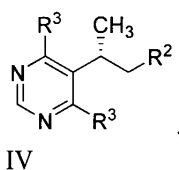
- 40 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino;
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o
 45 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;
 R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y
 M es Li o Mg.

Otro aspecto incluye un proceso que incluye la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III, o una de sus sales, con un agente de metalación de magnesio o de litio:

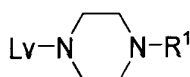


5 en la que R³ es bromo o yodo; para formar el compuesto de fórmula II o una de sus sales.

Otro aspecto incluye un proceso que incluye la puesta en contacto de un compuesto de fórmula IV

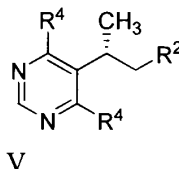


10 o una de sus sales, con un compuesto



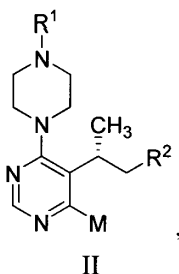
15 o una de sus sales, en la que Lv es un grupo saliente, y cada R³ es independientemente yodo o bromo, para formar el compuesto de fórmula III o una de sus sales.

20 Otro aspecto incluye un proceso que incluye la bromación o yodación de un compuesto de fórmula V



o una de sus sales, en la que R⁴ es -Cl o -OH, para formar un compuesto de fórmula IV.

25 Otro aspecto incluye un compuesto de fórmula II



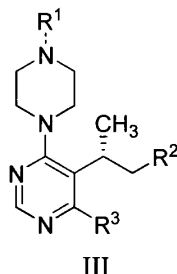
o una de sus sales, en la que:

- 30 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino (véase el párrafo [0025]);
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o
 35 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;

R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y M es Li o Mg.

Otro aspecto incluye un compuesto de fórmula III

5

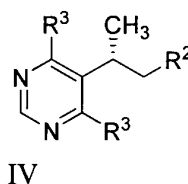


o una de sus sales, en la que:

- 10 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino (véase el párrafo [0025]);
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^b, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; o
- 15 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros; y
 R³ es bromo o yodo.

Otro aspecto incluye un compuesto de fórmula IV

20



o una de sus sales, en la que:

- 25 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b; y cada R³ es independientemente yodo o bromo.

Descripción detallada de la invención

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se debe entender que no se pretende limitar la invención a esas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidas dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está en modo alguno limitada a los métodos y materiales descritos.

35 En caso de que uno o más de los materiales incorporados de la bibliografía y similares difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo pero no limitado a los términos definidos, el uso de términos, técnicas descritas, o similares, prevalece esta solicitud.

40 "Acilo" significa un grupo carbonilo que contiene un sustituyente representado por la fórmula -C(O)-R en la que R es hidrógeno, alquilo, un cicloalquilo, un heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que el alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente y son como se define en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, piridinoílo).

45 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-

50

CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado divalente lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, y en otra realización de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquileo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp², en el que el radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), 1-propenilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo y similares.

El término "alquino" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, y en otra realización de dos a seis átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp, en el que el radical alquino puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilino (-C≡CH) y propilino (propargilo, -CH₂C≡CH).

El término "alcoxi" se refiere a un radical monovalente lineal o ramificado representado por la fórmula -OR en la que R es alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo, que además puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, mono-, di- y tri-fluorometoxi y ciclopropoxi.

"Amino" significa aminas primarias (es decir, NH₂), secundarias (es decir, -NRH), terciarias (es decir, -NRR) y cuaternarias (es decir, -N⁺RRRX), que están opcionalmente sustituidas, en las que R es independientemente un grupo alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alquilo sustituido con heterociclilo en el que el grupo alquilo, alcoxi, cicloalquilo y heterociclilo son como se definen en la presente memoria. Aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina en las que los alquilos y arilos son como se definen en el presente documento y de forma independiente están opcionalmente sustituidos. Aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbociclilo" y "anillo carbocíclico" como se usan en el presente documento se usan indistintamente y se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico no saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono, y en otra realización de tres a ocho carbono átomos. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado a un anillo heterocíclico o cicloalquilo saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen los que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas puente, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "arilo" como se usa en el presente documento significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" como se utilizan en el presente documento se usan indistintamente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros en el anillo, átomos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con los átomos del anillo restantes que son C, en los que uno o más átomos del anillo

pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Una realización incluye heterociclos de 3 a 7 miembros en el anillo, átomos en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, con los átomos del anillo restantes que son C, en los que uno o más átomos en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilquinolinizino y N-piridil ureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Los ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo del presente documento están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento, se refiere a un radical monovalente aromático de un anillo de 5, 6, o 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos una heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento.

"Grupo saliente" se refiere a una porción de un primer reactivo en una reacción química que se desplaza a partir de la primera sustancia reaccionante en la reacción química. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, halógeno, grupos hidroxilo, grupos sulfhidrilo, grupos amino (por ejemplo -NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos sililo (por ejemplo -SiRRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), -N(R)OR (en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos alcoxi (por ejemplo -OR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos tiol (por ejemplo -SR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos sulfonilo (por ejemplo -OS(O)₁₋₂R, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos sulfamato (por ejemplo -OS(O)₁₋₂NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), grupos carbamato (por ejemplo -OC(O)₂NRR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente), y grupos carbonato (por ejemplo -OC(O)₂RR, en la que R es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, fenilo o heterociclilo y R está opcionalmente sustituido de forma independiente). Ejemplos de grupos sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilsulfonilo (por ejemplo, metil sulfonilo (grupo mesilato) y trifluorometilsulfonilo (grupo triflato)) y grupos arilsulfonilo (por ejemplo *p*-toluenosulfonilo (grupo tosilato) y *p*-nitrosulfonilo (grupo nosilato)). Otros ejemplos de grupos salientes incluyen grupos amino sustituidos y no sustituidos, tales como amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilamino, alcoxilamino, N-alquil-N-alcoxi-amino, acilamino, sulfonilamino y similares.

"Grupo protector de amino" como se usa en el presente documento se refiere a grupos empleados habitualmente para evitar que los grupos amino reaccionen durante las reacciones realizadas sobre otros grupos funcionales. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomos que pueden eliminarse para regenerar el grupo amina deseado. Grupos protectores de amino particulares son Ac (acetilo), trifluoroacetilo, ftalimida, Bn (bencilo), Tr (trifenilmetilo o tritilo), bencilideno, *p*-toluenosulfonilo, Pmb (*p*-metoxibencil), Boc (*tert*-butiloxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo) y Cbz (carbocenciloxi). Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en: Wuts, P. G. M y Greene, T. W. (2006) Frontmatter, en Protective Groups in Organic Synthesis de Greene, Cuarta Edición, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey, EE.UU. El término "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino mencionados.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterocicliilo y heteroarilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno se sustituye con un sustituyente. En el caso de un sustituyente oxo ("=O") se sustituyen dos átomos de hidrógeno. "Sustituyentes" en el contexto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, alquilo sustituido, tioalquilo, haloalquilo (incluyendo perhaloalquilo), hidroxialquilo, aminoalquilo, alqueniilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)R^f$, $-NR^eC(=O)NR^eR^f$, $-NR^eC(=O)OR^f-NR^eSO_2R^f$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-C(=O)OR^e$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-S(=O)_2R^e$, $-OS(=O)_2R^e$, $-S(=O)_2OR^e$, en las que R^e y R^f son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueniilo, alqueniilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido.

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

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

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) formas de realización que se refieren a ese valor o parámetro *per se* y en una realización más o menos el 20 % del valor dado. Por ejemplo, la descripción que haga referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

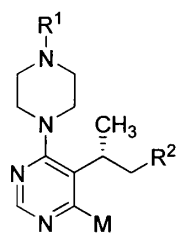
"Sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácidos como de bases. Sales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxilo-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga sobre el compuesto original.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente o de otra forma indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar entre la clase de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos de ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

"Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente, las sales de adición de base son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trometamina, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliaminas y similares. Particularmente, las bases orgánicas no tóxicas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trometamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

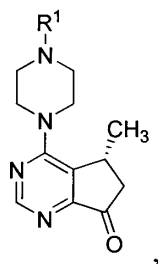
Los compuestos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, incluyen compuestos que difieren solo por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen con deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se sustituyen con un átomo de carbono ^{13}C o ^{14}C , o uno o más átomos de nitrógeno se sustituyen con un átomo de nitrógeno ^{15}N , o uno o más átomos de azufre se sustituyen con un átomo de azufre ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S , o uno o más átomos de oxígeno se sustituyen con un átomo de oxígeno ^{17}O u ^{18}O están dentro del alcance de esta invención.

Un aspecto proporciona un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula II



II

o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula I



I

5

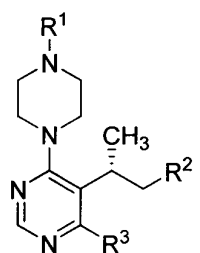
o una de sus sales, en la que:

- 10 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino;
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o
 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;
 15 R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y
 M es Li o Mg.

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula I, o una de sus sales, producido de acuerdo con el proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula II o una de sus sales.

20

Otro aspecto proporciona un proceso que comprende la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III



III

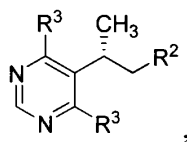
25 o una de sus sales, en la que:

- 30 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino;
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquínilo C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o
 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;
 R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y
 35 R³ es bromo o yodo;

con un agente de metalación que comprende magnesio o litio, para formar un compuesto de fórmula I o una de sus sales.

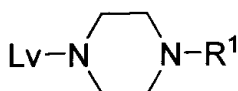
Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula I o II, o una de sus sales, producido de acuerdo con el proceso que comprende la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III con un agente de metalación que comprende magnesio o litio.

- 5 En otra realización, los procesos anteriores además comprenden la puesta en contacto de un compuesto de fórmula IV:



IV

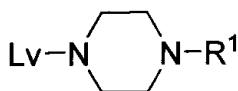
- 10 o una de sus sales, con un compuesto



o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula III en la que:

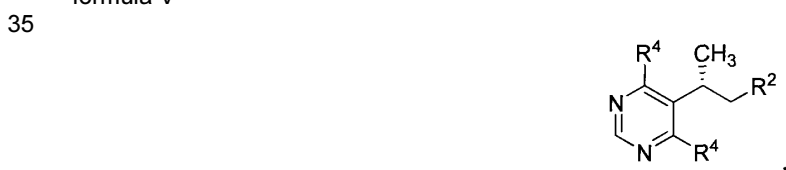
- 15 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino;
 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;
 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₁₂ sustituido
 20 o no sustituido, alquinilo C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido
 o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o
 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;
 R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y
 cada R³ es independientemente bromo o yodo; y
 25 Lv es un grupo saliente.

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula III, o una de sus sales, producido de acuerdo con el proceso que comprende la puesta en contacto de un compuesto de fórmula IV o una de sus sales, con un compuesto



- 30 o una de sus sales.

En otra realización, los procesos anteriores además comprenden la bromación o yodación de un compuesto de fórmula V



V

o una de sus sales para formar un compuesto de fórmula IV o una de sus sales, en la que R⁴ es -Cl o -OH.

- 40 En una realización, los procesos anteriores además comprenden la bromación de un compuesto de fórmula V, o una de sus sales, en la que R⁴ es -OH.

En una realización, la bromación anterior además comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula V, o una de sus sales, con un agente de bromación para formar un compuesto de fórmula IV, o una de sus sales, en la que R³ en la fórmula IV es Br.

Los agentes de bromación incluyen, por ejemplo, PBr₃, PBr₅, O=PBr₃, P(OH)Br₃, Br₂ (en un ejemplo con una fosfina, tal como PR₃ en la que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo), HBr, O=SBr₂, otras sales de bromuro tales como NaBr, KBr y CuBr₂ (en un ejemplo con agentes de fluoración tales como 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2] octano bis(tetrafluoroborato) o Selectfluor®), y hexabromoacetona (en un ejemplo con un

50

tribromoacetato de alquilo tal como tribromoacetato de etilo).

En una realización, el agente de bromación comprende bromo y fósforo, por ejemplo, PBr_3 , PBr_5 , $O=PBr_3$, $P(OH)Br_3$ y Br_2 en combinación con una fosfina, tal como PR_3 en la que R es un alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo.

5 En una realización, los procesos anteriores además comprenden la yodación de un compuesto de fórmula V, en la que R^4 es -Cl.

10 En una realización, la yodación anterior además comprende la puesta en contacto del compuesto de fórmula V, o una de sus sales, con un agente de yodación para formar un compuesto de fórmula IV, o una de sus sales, en la que R^3 en la fórmula IV es I.

15 Los agentes de yodación incluyen, por ejemplo, sales de yoduro, tales como NaI, KI o HI (en un ejemplo, se generan *in situ* a partir de una sal de yoduro y ácido, tal como yoduro de sodio o potasio con ácido tal como ácido metanosulfónico).

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula IV, o una de sus sales, producido de acuerdo con el proceso que comprende la bromación o yodación de un compuesto de fórmula V.

20 En ciertas realizaciones, cuando R^1 de la fórmula I es un grupo protector de amino, el proceso además comprende la desprotección del grupo protector de amino para proporcionar un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es H. En un ejemplo, R^1 es *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el proceso además comprende la eliminación del grupo Boc poniendo en contacto el compuesto de fórmula I con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, trifluorometanosulfónico o trifluoroacético.

25 En ciertas realizaciones, R^1 es un grupo protector de amino, por ejemplo, un grupo carbamoilo extraíble (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo). En algunas realizaciones, R^1 de fórmula (II) y/o de fórmula (I) es un grupo acilo sustituido tal como un -C(O)-alquilo sustituido.

30 En ciertas realizaciones, R^1 es -C(O)- R^d o -C(O)OR^d, y R^d es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

35 En ciertas realizaciones, R^c es alquilo C_{1-6} o hidrógeno, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halo o fenilo.

En ciertas realizaciones, R^d es alquilo C_{1-6} o hidrógeno, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halo o fenilo. En ciertas realizaciones, R^d es *tert*-butilo.

40 En ciertas realizaciones, R^1 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^2 es -COOR^a o -CONR^aR^b.

En ciertas realizaciones, R^2 es -COOH o -COOCH₃.

45 En ciertas realizaciones, R^2 es -C(O)N(R^a)OR^b. En ciertas realizaciones, R^2 es -C(O)N(CH₃)OCH₃.

En ciertas realizaciones, R^2 es -CN, -COOH o -CONR^aR^b. En ciertas realizaciones, R^2 es -COOMe o -COOEt. En ciertas realizaciones, R^2 es -COOPr.

50 En ciertas realizaciones, R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

55 En ciertas realizaciones, R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o -O (alquilo C_{1-6}).

En ciertas realizaciones, R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros.

60 En ciertas realizaciones, R^a y R^b son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halo o fenilo.

En ciertas realizaciones, R^a y R^b son metilo.

65 En ciertas realizaciones, R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un grupo morfolinilo.

En ciertas realizaciones, M es Mg.

En ciertas realizaciones, M es Li.

5 En ciertas realizaciones, R³ es yodo. En otra realización, R³ es bromo.

En ciertas realizaciones, R⁴ es OH. En ciertas realizaciones, R⁴ es Cl.

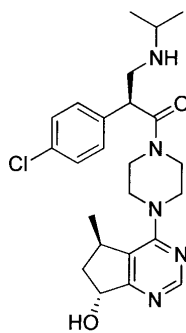
10 En algunas realizaciones, el agente de metalación comprende uno o más de litio y magnesio. En algunas realizaciones, el agente de metalación es un compuesto orgánico de magnesio tal como un reactivo de Grignard (por ejemplo, un haluro de alquilmagnesio C₁₋₆, por ejemplo, iPrMgCl.) En algunas realizaciones, el agente de metalación es un compuesto de organolitio tal como un alquil C₁₋₆-litio (por ejemplo, n-butil-litio y t-butil-litio).

15 En algunas realizaciones, el agente de metalación es uno o más de (i) LiR y (ii) MgR₂, en las que cada R es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

20 En un aspecto, el proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, a partir de un compuesto de las fórmulas II o III se puede llevar a cabo en un disolvente de éter o de hidrocarburo o una mezcla de estos disolventes, (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), metil *tert*-butil éter (MTBE), metil ciclopentil éter (CPME), dietil éter, diisopropil éter, difenil éter, tolueno, etilbenceno, xileno, cumeno, pentano o heptano). Se pueden usar otras
25 condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura de reacción a o por debajo de 20 °C, tal como a aproximadamente -10 °C, o a aproximadamente -78 °C), llevando a cabo la reacción en condiciones sustancialmente anhidras (por ejemplo, menos de aproximadamente 100 ppm, 50 ppm o menos de aproximadamente 10 ppm de agua), y llevar a cabo la reacción bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo una atmósfera de helio, neón, argón o nitrógeno). En una variación particular, se lleva a cabo un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, a
30 partir de un compuesto de las fórmulas II o III en atmósfera de nitrógeno en THF a una temperatura de entre aproximadamente -25 °C y aproximadamente -5 °C, o a aproximadamente -10 ± 2 °C, en condiciones anhidras.

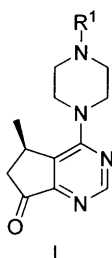
En otra realización, los compuestos de fórmula I se usan en la preparación de inhibidores de la AKT quinasa para el
35 tratamiento de enfermedades y trastornos sensibles a la inhibición de la AKT, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 8.063.050 de Mitchell, et al.

Otro aspecto incluye un proceso de producción de un compuesto de fórmula 2.2, o una de sus sales,

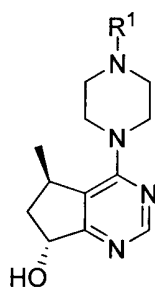


2.2

40 que comprende reducir estereoselectivamente un compuesto de fórmula I, o una de sus sales,

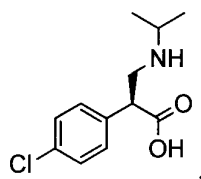


45 para formar un compuesto de fórmula 2.1, o una de sus sales,



2.1

y la reacción del compuesto de fórmula 2.1 o una de sus sales con un compuesto de la fórmula

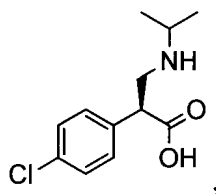


5

o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula 2.2.

10

Otro aspecto incluye el compuesto de fórmula 2.2, o una de sus sales, producido de acuerdo con el proceso que comprende reducir estereoselectivamente un compuesto de fórmula 1, o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula 2.1, o una de sus sales, y la reacción del compuesto de fórmula 2.1 o una de sus sales con un compuesto de la fórmula



15

o una de sus sales.

20

Los compuestos que se detallan en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos se pueden preparar o aislarse como estereoisómeros puros (tales como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros). Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos muy conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas o enriquecidas con estereoisómeros de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

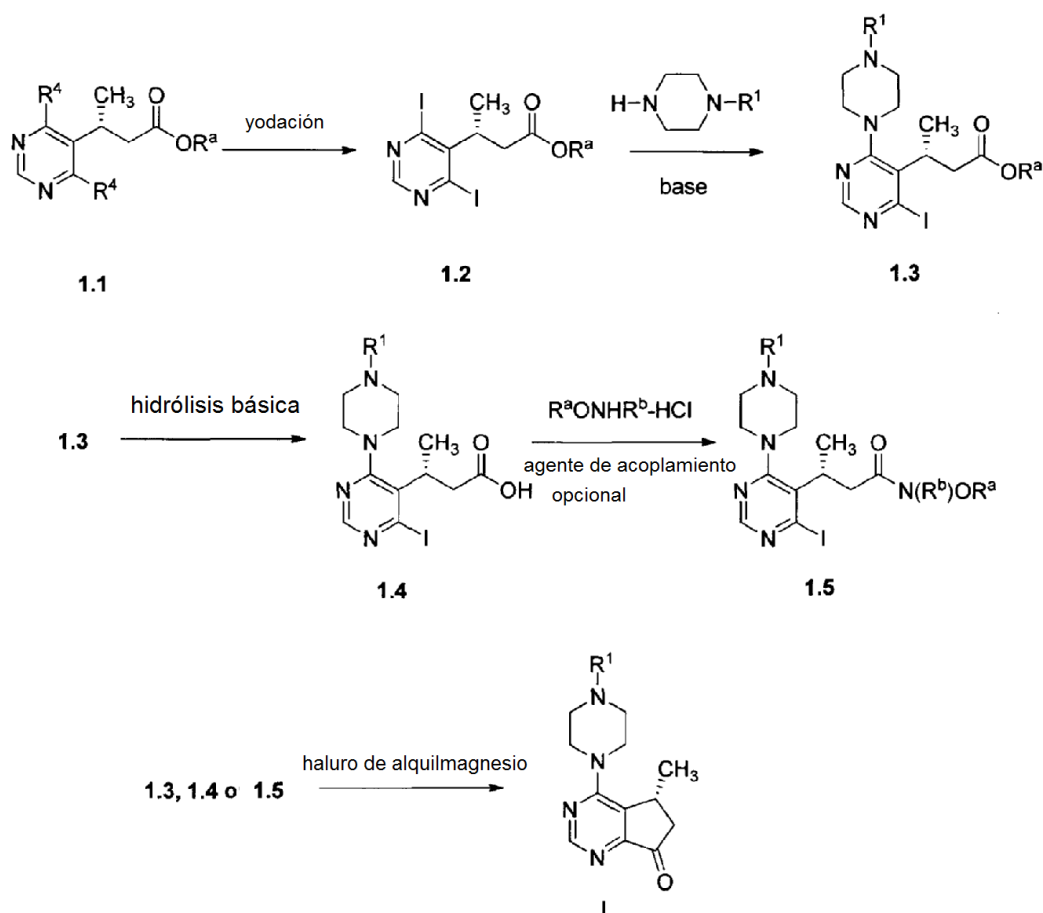
25

30

Para fines ilustrativos, el Esquema 1 muestra un método general para preparar los compuestos de la presente invención así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales y reactivos de partida específicos se representan en el Esquema y se describen a continuación, otros materiales de partida y reactivos se pueden sustituir fácilmente para proporcionar varios derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

35

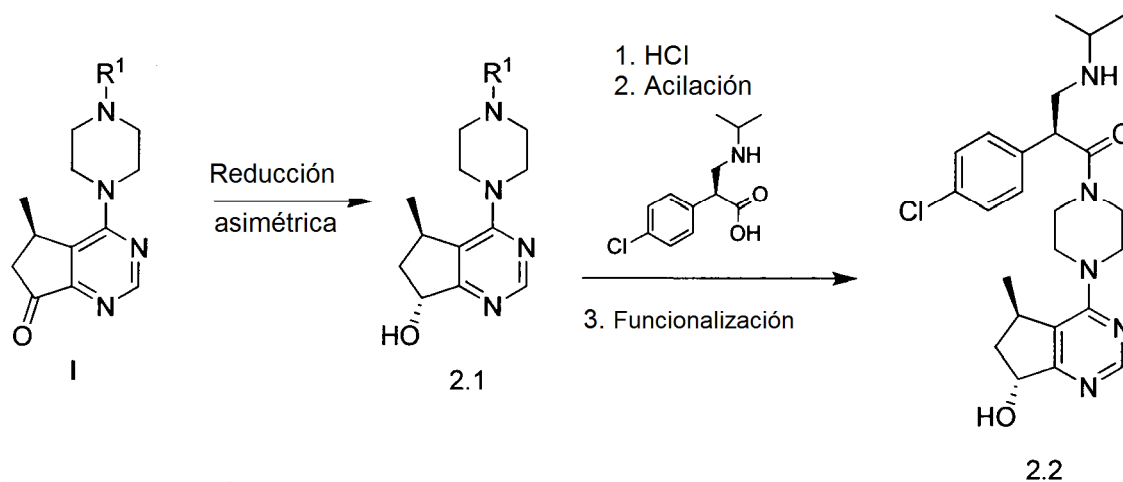
Esquema 1



El esquema 1 ilustra un método para preparar un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R^a y R^b se definen independientemente como anteriormente para la fórmula I. La reacción del compuesto 1.1 con un agente de yodación (por ejemplo, sal de yoduro, tal como NaI opcionalmente con un ácido), da diyodopirimidina 1.2, que reacciona con una piperazina mono-prottegida para proporcionar el éster de metilo 1.3. El éster de metilo se convierte en una amida 1.5 a través del intermedio ácido 1.4 preparado por hidrólisis básica del éster. La amida 1.5 se metala con un agente de metalación, tal como un reactivo de Grignard (por ejemplo, i-PrMgCl), y se cicla para formar la ciclopentil cetona I.

Otro aspecto proporciona el uso de compuestos de fórmula I como productos intermedios para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos, tales como los inhibidores de la AKT descritos en la patente de Estados Unidos n.º 8.063.050, expedida el 22 de noviembre de 2011 a Mitchell. Por ejemplo, como se muestra a continuación en el Esquema 2, los compuestos de fórmula I se pueden usar para preparar (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidroxi-5-metil-6,7-dihidro-5H--ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-(isopropilamino)propan-1-ona, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 8.063.050, expedida el 22 de noviembre de 2011, como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 14, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Esquema 2



El Esquema 2 ilustra un método para preparar un compuesto de fórmula 2.2. La reducción asimétrica de los compuestos de fórmula I da los compuestos de fórmula 2.1, en la que R¹ se ha definido anteriormente para la fórmula I. Cuando R¹ es un grupo protector, por ejemplo un grupo Boc, el compuesto 2.1 se puede hacer reaccionar con HCl, acilado y funcionalizado, por ejemplo, por desprotección posterior, para dar el compuesto 2.2.

Otro aspecto incluye un producto producido por cualquier proceso, o esquema de ejemplo proporcionado en el presente documento.

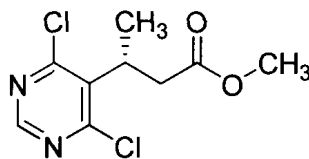
Ejemplos

La invención se puede entender mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes:

Aq.: acuosa
 DIPA: diisopropilamina
 DIPEA: diisopropiletilamina
 MTBE: metil t-butil éter
 TMSCl: clorotrimetilsilano
 MsDPEN: N-metanosulfonil-1,2-difeniletildiamina
 TsDACH: N-(p-toluenosulfonil)-1,2-diaminociclohexano
 Dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano
 NMM: 4-metilmorfolina
 PhMe: tolueno
 CPME: ciclopentil metil éter
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 CDI: 1,1'-carbonildiimidazol

Ejemplo 1



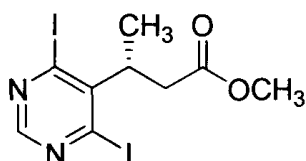
6

3-(4,6-dicloropirimidin-5-il) butanoato de (R)-metilo

En una mezcla de 3-(4,6-dihidroxipirimidin-5-il) butanoato de (R)-metilo (1,00 kg, 4,70 mol), tolueno (4,00 l), y 2,6-lutidina (0,550 l, 4,70 mol) se añadió oxiclورو de fósforo (0,960 l, 10,6 mol) lentamente a 50 °C. La mezcla se agitó

a 70 °C durante 24 h. La solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla se le añadió lentamente hidróxido de sodio acuoso al 20 % (aproximadamente 40,0 mol, 1,60 kg en 8,00 l de H₂O), manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C, para obtener un valor de pH final entre 5 y 6. Se añadió acetato de etilo (2,50 l), se agitó durante 0,5 h, y a continuación se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,00 l). Los compuestos orgánicos se combinaron y se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x 2,50 l), y salmuera (2,50 l). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio. La solución se concentró a aproximadamente 3,00 ml/g, y se diluyó con acetonitrilo a aproximadamente 7,00 ml/g. La secuencia se repitió dos veces para eliminar el residuo de acetato de etilo y tolueno (confirmado por análisis de RMN ¹H). La solución en bruto restante se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación o aislamiento adicionales. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 4,15 (ddq, *J* = 8,1, 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 16,5, 8,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 16,5, 7,2 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HRMS calculado para C₉H₁₁Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 249,0192, encontrado 249,0190.

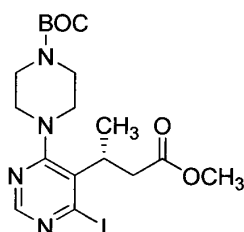
Ejemplo 2



3-(4,6-diiodopirimidin-5-il) butanoato de (R)-metilo

En una solución de 3-(4,6-dicloropirimidin-5-il) butanoato de (R)-metilo (36,0 g, 145 mmol) en acetonitrilo (540 ml) se añadió yoduro de sodio (152 g, 1,02 mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min y a continuación se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadió ácido metanosulfónico (9,41 ml, 1,00 equivalentes) durante 5 min. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 3 h. El reactor se enfrió a aproximadamente 5 °C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (20,3 ml, 116 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h mientras la mezcla se calienta a 20 °C. Se añadió una solución de sulfito de sodio saturado hasta que no se observó más cambio de color para eliminar el yodo. Se añadió agua (540 ml) y el pH se ajustó entre aproximadamente 5 y 7. La mezcla bifásica se concentró a presión reducida a una temperatura de menos de 40 °C para eliminar el acetonitrilo. La suspensión acuosa se filtró para dar 48,8 g (rendimiento 78 %) de producto sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 4,02 (ddq, *J* = 7,8, 7,5, 7,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (dd, *J* = 16,5, 7,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 16,5, 7,5 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HRMS calculado para C₉H₁₁I₂N₂O₂ [M + H]⁺: 432,8904, encontrado 432,8906.

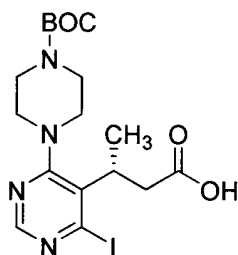
Ejemplo 3



4-(6-yodo-5-(4-metoxi-4-oxobutan-2-il) pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

En una solución de 3-(4,6-diiodopirimidin-5-il) butanoato de (R)-metilo (212 g, 491 mmol) y Boc-piperazina (101 g, 540 mmol) en metanol (424 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (94,3 ml, 540 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 24 h. El metanol se separó por destilación a presión reducida por debajo de 40 °C. A la mezcla se le añadió 318 ml de tetrahidrofurano. El proceso anterior de intercambio de disolvente se repitió dos veces. A la mezcla se le añadieron 424 ml de tetrahidrofurano, 212 ml de cloruro de amonio acuoso saturado, y 21,2 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 212 ml (1,00 vol.) de cloruro de amonio acuoso saturado. Esta solución de tetrahidrofurano se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (91 % de rendimiento en peso). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H), 3,14 (dd, *J* = 16,2, 9,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J* = 16,2, 5,7 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HRMS calculado para C₁₈H₂₈O₄IN₄ [M + H]⁺: 491,1150, encontrado 491,1154.

Ejemplo 4

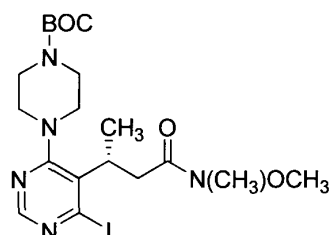


5

Ácido (R)-3-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-yl)-6-yodo-pirimidin-5-yl) butanoico

En una solución de 4-(6-yodo-5-(4-metoxi-4-oxobutan-2-il) pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (219 g, 0,447 mol) en tetrahidrofurano (657 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (56,2 g, 1,34 mol) en 329 ml de agua a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. La capa acuosa inferior se descartó. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a 5 °C para dar un valor de pH final de entre aproximadamente 1 y 2. Las capas se separaron. A continuación, la capa superior se extrajo con acetato de isopropilo (440 ml x 3), se combinó con la capa inferior, y se lavó con agua (220 ml x 2). Los disolventes se separaron por destilación a presión reducida por debajo de 50 °C. El acetato de isopropilo residual se sometió a destilación azeotrópica con heptano a presión reducida por debajo de 50 °C. El producto precipitó gradualmente y se filtró para dar un polvo entre blanquecino y amarillo claro (196 g, rendimiento 84 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 5H), 2,86 (dd, *J* = 16,5, 5,4 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). HRMS calculado para C₁₇H₂₆O₄IN₄ [*M* + *H*]⁺: 477,0993, encontrado 477,0995.

20 Ejemplo 5



4-(6-yodo-5-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-yl)-4-oxobutan-2-il) pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

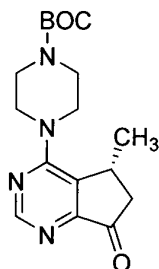
25

En una solución de ácido (R)-3-(4-(4-(*tert*-butoxicarbonil) piperazin-1-yl)-6-yodopirimidin-5-yl) butanoico (100 g, 210 mmol) en tetrahidrofurano (700 ml) se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (40,9 g, 252 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h y se enfrió a 5 °C. Se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxiamina (41,0 g, 420 mmol) en porciones, seguido de *N*-metilmorfolina (6,94 ml, 63,0 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante aproximadamente 1 h, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 24 h. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y agua (150 ml) para obtener una clara separación de fases. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y salmuera (200 ml). El agua residual se destiló azeotrópicamente a menos de 500 ppm por co-evaporación con tetrahidrofurano. El producto, se usó en forma de solución en tetrahidrofurano para la siguiente etapa sin purificación o aislamiento adicionales (rendimiento en peso: > 99 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 3,84 (ddq, *J* = 9,0, 7,2, 5,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,42 (dd, *J* = 16,5, 9,0 Hz, 1H), 3,25-3,21 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,76 (dd, *J* = 16,5, 5,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HRMS calculado para C₁₉H₃₁IN₅O₄ [*M* + *H*]⁺: 520,1415, encontrado 520,1413.

35

Ejemplo 6

40



4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

Método A:

- 5 Una solución de 4-(6-yodo-5-(4-(metil(fenil)amino)-4-oxobutan-2-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (109 g, 210 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió una solución de cloruro de isopropil magnesio (159 ml, 210 mmol, 1,32 M en tetrahidrofurano) gota a gota a -15 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1 h y se transfirió lentamente en frío a cloruro de amonio acuoso al 20 % en peso (600 ml) con agitación, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después, la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). El tetrahidrofurano se separó por destilación a presión reducida por debajo de 40 °C. Se añadió lentamente *tert*-butil metil éter (350 ml) mientras se mantenía la temperatura interna entre 35 °C y 40 °C, seguido por heptano (350 ml). La mezcla se enfrió lentamente hasta 20 °C y el producto precipitó gradualmente durante el proceso. La suspensión se filtró y la torta se secó a 40 °C al vacío para dar un sólido de color gris (52,3 g, rendimiento del 75 % en dos etapas). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 3,92-3,83 (m, 2H), 3,73-3,49 (m, 7H), 2,96 (dd, *J* = 16,5, 7,2 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J* = 16,5, 1,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HRMS calculado para C₁₇H₂₅N₄O₃ [M + H]⁺: 333,1921, encontrado 333,1924.

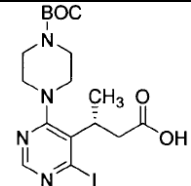
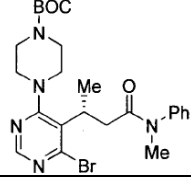
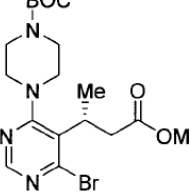
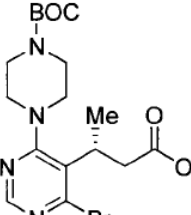
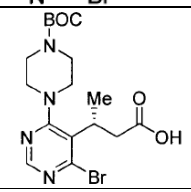
Método B:

- 20 La Tabla 1 muestra un ejemplo de sustratos que se usaron para la preparación de 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo, de acuerdo con el procedimiento anterior. El compuesto en la columna del sustrato se usa en lugar de 4-(6-yodo-5-(4-(metil(fenil)amino)-4-oxobutan-2-il)pirimidin-4-il) piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en el procedimiento anterior, las condiciones de la reacción se muestran en la columna de Escala y condiciones, con todas las demás condiciones que son esencialmente iguales.
- 25 La cantidad que se muestra en la columna Rendimiento representa el porcentaje de área del pico del producto ciclado en la mezcla de reacción en bruto tal como se mide por HPLC-MS. La cantidad que se muestra entre paréntesis representa el rendimiento aislado. El producto final, 4-(5-metil-7-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo, no se aisló en las reacciones siguientes.

30

Tabla 1

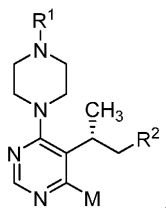
| Ejemplo Número | Sustrato | Escala y Condiciones | Rendimiento % |
|----------------|----------|----------------------|---------------|
| 6.1 | | 500 mg; -20 °C | > 95 (88) |
| 6.2 | | 500 mg; -20 °C | 88 |
| 6.3 | | 500 mg; -20 °C | 85 (83) |
| 6.4 | | 500 mg; -20 °C | 67 |

| | | | |
|-----|---|--|---------|
| 6.5 |  | 500 mg; -20 °C | 90 (33) |
| 6.6 |  | <i>i</i> -PrMgCl · LiCl (2,2 equivalentes); temperatura ambiente; 42 h | 26 |
| 6.7 |  | <i>i</i> -PrMgCl · LiCl (2,2 equivalentes); temperatura ambiente; 3 horas | 15 |
| 6.8 |  | <i>n</i> -BuLi (4,0 equivalentes) THF, -78 °C, 60 min, se inactivó con NH ₄ Cl a -78 °C | 78 |
| 6.9 |  | <i>n</i> -BuLi (3,0 equivalentes) THF, -78 °C, 30 min, se inactivó con MeOH a -78 °C | 45 |

Los experimentos descritos en los Ejemplos 1 a 6a se llevaron a cabo a escalas de kilogramo, con rendimientos obtenidos comparables o mejores.

REIVINDICACIONES

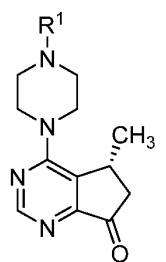
1. Un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula II:



5

II

o una de sus sales, para formar un compuesto de fórmula I



10

I

o una de sus sales, en la que:

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino;

R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;

15

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o

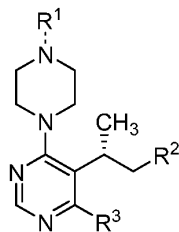
R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;

20

R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y

M es Li o Mg.

2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además la puesta en contacto de un compuesto de fórmula III, o una de sus sales, con un agente de metalación de magnesio o de litio:



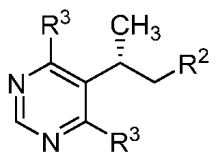
25

III

en la que R³ es bromo o yodo; para formar el compuesto de fórmula II o una de sus sales.

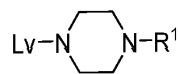
30

3. El proceso de las reivindicaciones 1-2, que además comprende la puesta en contacto de un compuesto de fórmula IV:



IV

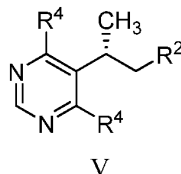
o una de sus sales, con un compuesto



5 o una de sus sales, en donde Lv es un grupo saliente y cada R³ es independientemente yodo o bromo, para formar el compuesto de fórmula III o una de sus sales.

4. El proceso de las reivindicaciones 1-3, que además comprende la bromación o la yodación de un compuesto de fórmula V:

10



o una de sus sales, en donde R⁴ es -Cl o -OH, para formar un compuesto de fórmula IV.

15 5. El proceso de las reivindicaciones 1-4, en el que M es Mg.

6. El proceso de las reivindicaciones 2-5, en el que el agente de metalación es un haluro de alquilmagnesio.

20 7. El proceso de las reivindicaciones 2-6, en el que el agente de metalación es iPrMgCl.

8. El proceso de las reivindicaciones 1-7, en el que R¹ es -C(O)OR^d, en donde R^d es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

25 9. El proceso de las reivindicaciones 1-8, en el que R¹ es un grupo Boc.

10. El proceso de las reivindicaciones 1-9, en el que R² es -COOR^a o -CONR^aR^b.

30 11. El proceso de las reivindicaciones 1-10, en el que R² es -C(O)N(R^a)OR^b.

12. El proceso de las reivindicaciones 1-11, en el que R² es -C(O)N(CH₃)OCH₃.

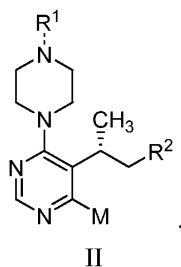
13. El proceso de las reivindicaciones 2-12, en el que R³ es yodo.

35 14. El proceso de las reivindicaciones 3-13, en el que Lv es hidrógeno y R¹ es un grupo protector de amino.

15. El proceso de las reivindicaciones 1-14, en el que R¹ se selecciona entre acetilo, trifluoroacetilo, ftalimidilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, *p*-toluenosulfonilo, *p*-metoxibencilo, *terc*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

40

16. Un compuesto de fórmula II:



45 una de sus sales, en la que:

R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, seleccionado entre carbamatos, amidas, alquilo, grupos arilo, iminas, preferentemente acetilo, trifluoroacetilo, ftalimida, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, *p*-toluenosulfonilo, *p*-metoxibencilo, *terc*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi;

50 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o

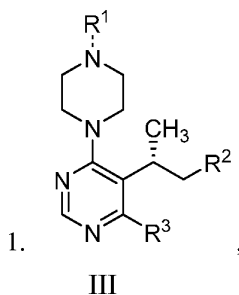
R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;

5 R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y

M es Li o Mg.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R¹ es un grupo Boc, R² es -C(O)N(R^a)OR^b y M es Mg.

10 18. Un compuesto de fórmula III:



una de sus sales, en la que:

15 R¹ es hidrógeno o un grupo protector de amino, seleccionado entre carbamatos, amidas, alquilo, grupos arilo, iminas, preferentemente acetilo, trifluoroacetilo, ftalimida, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, *p*-toluenosulfonilo, *p*-metoxibencilo, *tert*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo y carbobenciloxi.

R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;

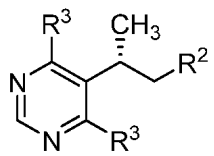
20 R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^b, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; o

R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros; y

R³ es bromo o yodo.

25 19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R¹ es hidrógeno o un grupo Boc, R² es -CONR^a(OR^b) y R³ es yodo.

30 20. Un compuesto de fórmula IV:



IV

una de sus sales, en la que:

35 R² es -CN, -COOR^a o -CONR^aR^b;

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, -OR^c, alquilo C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido; o

40 R^a y R^b se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-7 miembros;

R^c es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido; y cada R³ es independientemente yodo o bromo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R² es -C(O)N(R^a)OR^b.

45 22. El proceso de las reivindicaciones 1-7, en el que R¹ es un grupo protector de amino.

23. El proceso de las reivindicaciones 1-7, en el que R¹ es -C(O)OR^d, en donde R^d es alquilo C₁₋₆ en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, halo o fenilo.