DERIVADO DE CICLOALCANO-1,3-DIAMINA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que inhiben la interacción entre menina y una proteína MLL.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La translocación cromosómica del gen MLL (leucemia de linaje mixto) se observa en la leucemia infantil y en algunos casos de leucemia de mal pronóstico. Como resultado de la translocación cromosómica, MLL se fusiona con 70 o más genes asociados de translocación en su extremo amino para expresar una proteína de fusión MLL. La MLL de tipo salvaje constituye un complejo regulador transcripcional que modifica la estructura de la cromatina, específicamente metilatos lisina en la cuarta posición de la histona H3, y juega un papel extremadamente importante en la regulación transcripcional del grupo de genes (por ejemplo, grupo de genes HOX, etc.) involucrado en hematopoyesis y desarrollo. Mientras tanto, la proteína de fusión MLL, cuya expresión es inducida por translocación cromosómica, ha perdido la actividad de la histona metilasa, pero activa permanentemente el grupo de genes (por ejemplo, genes HOX y MEIS1, etc.) involucrados en el control de la diferenciación celular. Como resultado, se desencadena el crecimiento celular anormal y la inhibición de la inducción de la diferenciación de las células hematopoyéticas, lo que conduce al inicio de la leucemia. La leucemia con mutación del gen MLL tiene un pronóstico precario y los métodos de tratamiento estándar que se utilizan actualmente para el tratamiento de la leucemia no han sido suficientemente eficaces. Por esta razón, es muy deseable el desarrollo de un nuevo método de tratamiento.

La menina es una proteína supresora de tumores identificada como un factor causal de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que es uno de los síndromes tumorales hereditarios autosómicos dominantes y se caracteriza por tumorigénesis en múltiples órganos endocrinos. La menina es una nucleoproteína expresada de manera ubicua que interactúa con una amplia variedad de proteínas y está involucrada en varios procesos celulares. Se considera que las funciones biológicas de la menina pueden ser supresoras o promotoras de tumores, y dependen del contexto celular. La menina interactúa con el término amida de MLL1 y funciona como un cofactor carcinogénico que aumenta la transcripción de grupos de genes como HOX y MEIS1. Se sabe que la interacción entre la menina y una proteína de fusión MLL es esencial para la activación anormal de una serie de grupos de genes causados por la proteína de fusión MLL y la aparición de leucemia

(documentos no de patente 1 y 2). Por tanto, se espera que la inhibición de la interacción entre menina y una proteína de fusión MLL contribuya al tratamiento y/o profilaxis de leucemias que implican translocaciones cromosómicas del gen MLL y otros cánceres de leucemia/sangre acompañados de expresión constante de genes HOX y MEIS1. En consecuencia, por ejemplo, la creación de un fármaco que inhibe la interacción entre la menina y una proteína de fusión MLL es extremadamente importante en términos de proporcionar una nueva opción para el tratamiento del cáncer.

Ya se conocen una pluralidad de compuestos que tienen una actividad inhibidora de la interacción entre menina y una proteína MLL (documentos de patente 1 a 4, documentos no de patente 3 a 5).

Lista de documentos

Documentos de Patente

Documento de patente 1: Panfleto de WO 2017/161028

Documento de Patente 2: Panfleto de WO 2018/053267

Documento de Patente 3: Panfleto de WO 2018/109088

Documento de Patente 4: Panfleto de WO 2018/024602

Documento no patente

Documento no patente 1: Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103, 1018-1023.

Documento no patente 2: Yokoyama et al., Cell, 2005, 123, 207-218.

Documento no patente 3: Grembecka et al., Nat. Chem. Biol., 2012, 8, 277-284.

Documento no patente 4: Shi et al., Blood, 2012, 120, 4461-4469.

Documento no patente 5: Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589-602.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problema que se resolverá por medio de la invención

La presente invención proporciona un nuevo compuesto de bajo peso molecular que tiene una acción inhibidora sobre la interacción entre menina y una proteína MLL (en adelante, a veces denominada acción inhibidora de menina-MLL), que es útil como un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dependientes de la interacción entre menina y una proteína MLL.

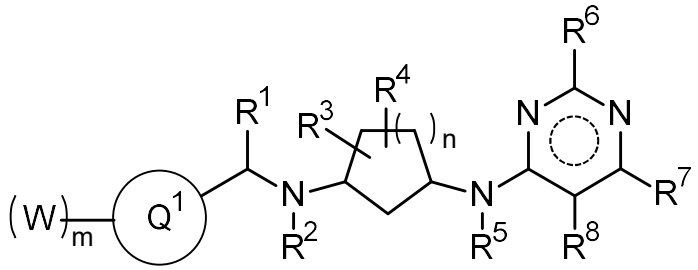
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado investigaciones sobre nuevos compuestos de bajo peso molecular con el objetivo de desarrollar un inhibidor de menina-MLL, y han descubierto que un compuesto que tiene una estructura específica o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente invención tiene una acción inhibidora de menina-MLL, y es útil como un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades (por ejemplo, cáncer o diabetes) dependientes de la interacción entre menina y una proteína MLL, y completaron la presente invención basándose en estos hallazgos. Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en la presente invención no se conocen hasta ahora, y también se desconocen sus actividades farmacológicas.

La presente invención se refiere a los siguientes [1] a [92].

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



(1)

en donde

el círculo punteado indica que el anillo es aromático,

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6},

uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo o un grupo oxazolilo, y

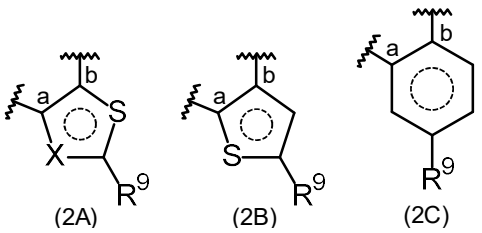
el otro de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi de C_{1-6},

R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo hidroxi alquilo de C_{1-6},

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6}, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo amino o un grupo alquilamino de C_{1-6},

R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 para formar cualquiera de las siguientes fórmulas (2A) a (2C):

Fórmula 2



en donde

el círculo punteado indica que el anillo es aromático,

el átomo de carbono marcado con a es el átomo de carbono al que está unido R^8,

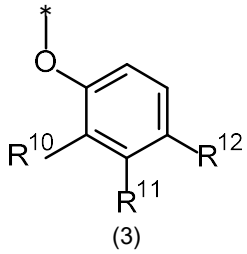
el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7,

X es CH o un átomo de nitrógeno, y

R^9 es un grupo halógeno alquilo de C_{1-6}, un grupo cicloalquilo de C_{3-8}, un grupo cicloalquilo de C_{3-8} alquilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6} o un grupo oxetanilo, o

R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es la siguiente fórmula (3):

Fórmula 3



en donde

* indica un sitio de unión,

R^{10} es un grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo (alquilo de C_{1-6})pirimidinilo, un grupo (alquilo de C_{1-6})fenilo o un grupo (alquilo de C_{1-6})pirazolilo,

R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y

R^{12} es un átomo de halógeno,

m es 1 o 0,

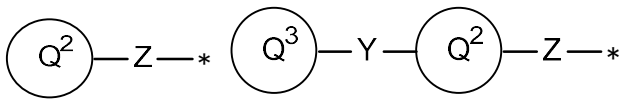
n es 1 o 2,

el anillo Q^1 es un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo (el anillo aromático tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del siguiente grupo A), un heterociclo aromático de 5 miembros

que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre (el heterociclo aromático tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo A), un anillo de cicloalcano de C_{3-8} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo A, un anillo de cicloalqueno de C_{4-8} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo A, un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (el heterociclo saturado tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo A), o un heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (el heterociclo aromático bicíclico tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del siguiente grupo B), y

W es la siguiente fórmula (4A) o (4B):

Fórmula 4



(4A) (4B)

en donde

* indica un sitio de unión,

el anillo Q^2 es un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo (el anillo aromático tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del siguiente grupo C), un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo (el heterociclo aromático tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del siguiente grupo C), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (el heterociclo aromático tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo C), un heterociclo aromático bicíclico o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno (el heterociclo aromático bicíclico o parcialmente insaturado tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del siguiente grupo D), un heterociclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (el heterociclo saturado opcionalmente tiene uno sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo E), o un anillo de

cicloalcano de C_{3-8} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo E,

el anillo Q^3 es un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno en el anillo (el heterociclo saturado tiene opcionalmente un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}), o un anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo (el anillo aromático tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del siguiente grupo F),

Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno, y

Z es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -NH-, $-SO_2-$, un grupo alquileno de C_{1-6}, *-R^{13}-NHC(=O)-**, *-R^{14}-O-**, o *-R^{15}-NH-**, en donde * está unido al anillo Q^2, ** está unido al anillo Q^1, y R^{13}, R^{14} y R^{15} cada uno es independientemente un grupo alquileno de C_{1-6},

grupo A: un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo hidroxi alcoxi de C_{1-6}, un grupo vinilsulfonilamino(alquilo de C_{1-6})carbamoilo y un grupo prop-2-enoilamino(alquilo de C1-6)carbamoilo,

grupo B: un grupo ciano, un grupo alquilo de C_{1-6}, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de C_{1-6},

grupo C: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo alquilo de C_{1-6}(alquilsulfonilo de C_{1-6})amino, un grupo ciano, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, un grupo alquilamino de C_{1-6}, un grupo di(alquilo de C_{1-6})amino, un grupo halógeno alquilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6} alcoxi de C_{1-6}, un grupo halógeno alcoxi de C_{1-6}, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}, un grupo di(alquilo de C_{1-6})sulfamoilo, un grupo alquilenodioxi de C_{1-6}, un grupo (alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo hidroxi alquilo de C_{1-6}, un grupo alquenoilamino de 2-C_{3-6}, un grupo alquilo de C_{1-6} (2-alquenoilo de C_{3-6})amino, un grupo hidroxi, un grupo oxo, un grupo ($^2H_3$)metoxi y un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino,

grupo D: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} y un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6},

grupo E: un grupo oxo, un grupo hidroxi y un grupo alcoxi de C_{1-6}, y

grupo F: un átomo de halógeno y un grupo alcoxi de C_{1-6}.

[2] El compuesto de conformidad con [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

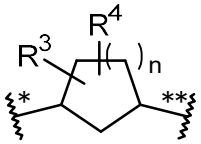
[3] El compuesto de conformidad con [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno.

[4] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [3], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

[5] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [3], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

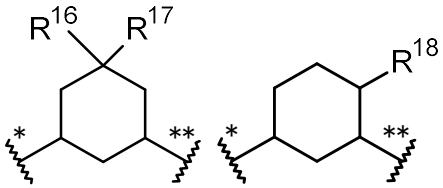
[6] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es la siguiente fórmula (5A) o (5B):

Fórmula 5



(5)

[fórmula 6]



(5A) (5B)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2,

** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5,

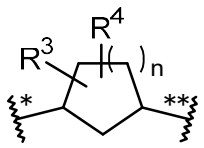
R^{16} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo oxazol-2-ilo o un grupo alcoxi de C_{1-6},

R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y

R^{18} es un grupo alcoxi de C_{1-6}.

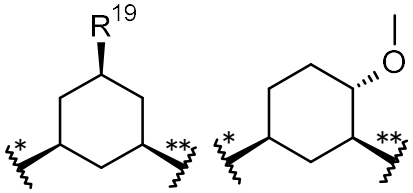
[7] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es la siguiente fórmula (6A) o (6B):

Fórmula 7



(5)

Fórmula 8



(6A) (6B)

en donde

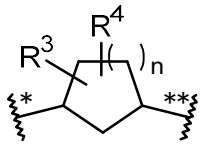
* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2,

** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5, y

R^{19} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo oxazol-2-ilo o un grupo metoxi.

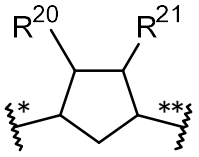
[8] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es la siguiente fórmula (7A):

Fórmula 9



(5)

Fórmula 10



(7A)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2,

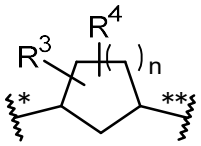
** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5,

R^{20} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi, y

R^{21} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcoxi de C_{1-6}.

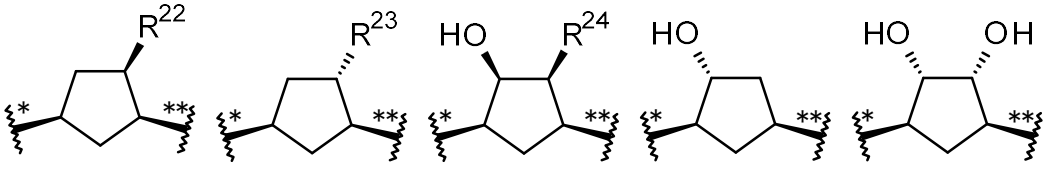
[9] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es cualquiera de las siguientes fórmulas (8A) a (8E):

Fórmula 11



(5)

Fórmula 12



(8A) (8B) (8C) (8D) (8E)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2,

** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5,

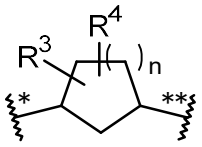
R^{22} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo metoxi,

R^{23} es un grupo hidroxi o un grupo metoxi, y

R^{24} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

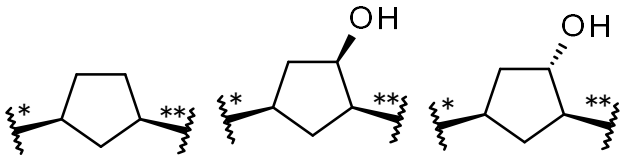
[10] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [5], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es cualquiera de las siguientes fórmulas (9A) a (9C):

Fórmula 13



(5)

Fórmula 14



(9A) (9B) (9C)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, y

** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5.

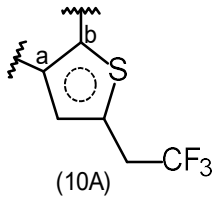
[11] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2-hidroxietilo.

[12] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [10], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es un grupo metilo.

[13] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [12], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo metilamino.

[14] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [13], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 para formar la siguiente fórmula (10A):

Fórmula 15



(10A)

en donde

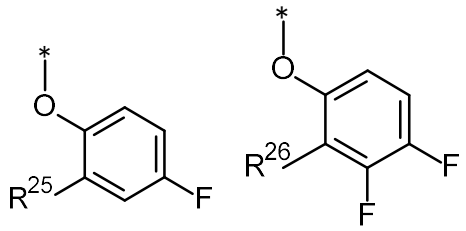
el círculo punteado indica que el anillo es aromático,

el átomo de carbono marcado con a es el átomo de carbono al que está unido R^8, y

el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7.

[15] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [13], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es la siguiente fórmula (11A) o (11B):

Fórmula 16



(11A) (11B)

en donde

* indica un sitio de unión,

R^{25} es un grupo diisopropilcarbamoilo, un grupo 4-isopropilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-isopropilfenilo o un grupo 1-isopropilpirazol-5-ilo, y

R^{26} es un grupo diisopropilcarbamoilo.

[16] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [15], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Q^1 es cualquiera de los siguientes (i) a (vii):

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A anterior;

(ii) un anillo de piridina que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A anterior;

(iii) un anillo de 1,3-tiazol o un anillo de pirazol (el anillo de 1,3-tiazol o el anillo de pirazol tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior);

(iv) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(v) un anillo de ciclohexeno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(vi) un anillo de piperidina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior; o

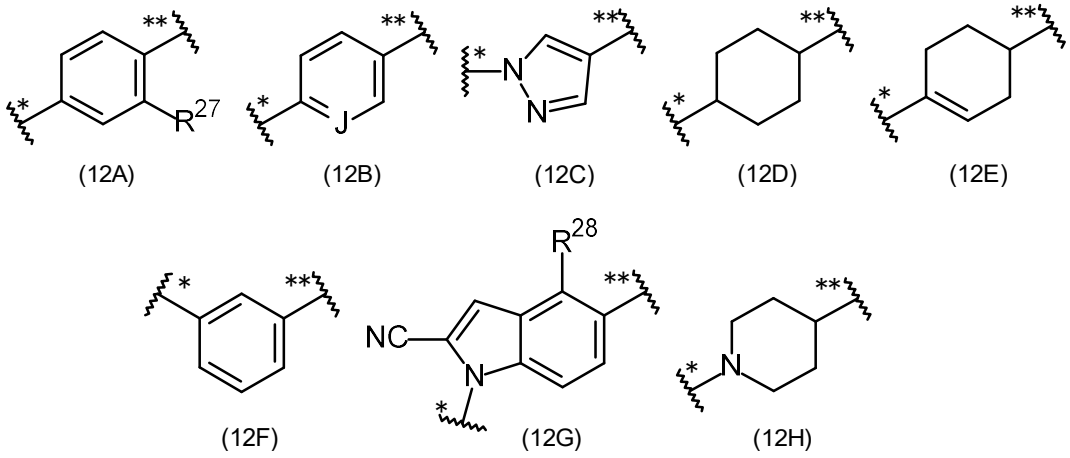
(vii) un anillo de indol tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo B anterior.

[17] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [15], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

m es 1, y

El anillo Q^1 es cualquiera de las siguientes fórmulas (12A) a (12H):

Fórmula 17



en donde

* está unido a Z,

** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1,

R^{27} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6} o un grupo alquilo de C_{1-6},

J es un átomo de nitrógeno o CR^{29},

R^{29} es un átomo de halógeno y

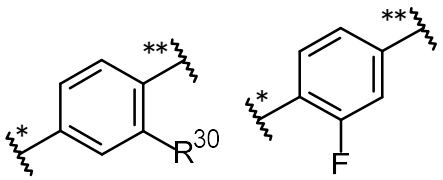
R^{28} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6}.

[18] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [15], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

m es 1, y

el anillo Q^1 es la siguiente fórmula (13A) o (13B):

Fórmula 18



en donde

* está unido a Z,

** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1, y

R^{30} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo metoxi.

[19] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [18], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo Q^2 es cualquiera de los siguientes (i) a (vii):

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior;

(ii) un anillo de piridina que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior;

(iii) un anillo de piridazina, un anillo de pirazina o un anillo de pirimidina (el anillo de piridazina, el anillo de pirazina o el anillo de pirimidina tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior);

(iv) un anillo pirazol, un anillo imidazol, un anillo 1,3-tiazol, un anillo 1,3-oxazol o un anillo 4H-1,2,4-triazol (el anillo pirazol, anillo imidazol, el anillo 1,3-tiazol, el anillo 1,3-oxazol o el anillo 4H-1,2,4-triazol tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo C anterior);

(v) un anillo de isoquinolina, un anillo de indazol, un anillo de bencimidazol, un anillo 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, un anillo furo[3,2-b]piridina, un anillo 1H-pirazolo[3,4-c]piridina o un anillo indolina (el anillo isoquinolina, anillo indazol, anillo bencimidazol,

anillo 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, el anillo furo[3,2-b]piridina, el anillo 1H-pirazolo[3,4-c]piridina o el anillo indolina tienen opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del anterior grupo D);

(vi) un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo morfolina o un anillo azepano (el anillo pirrolidina, el anillo piperidina, el anillo morfolina o el anillo azepano tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo E anterior); o

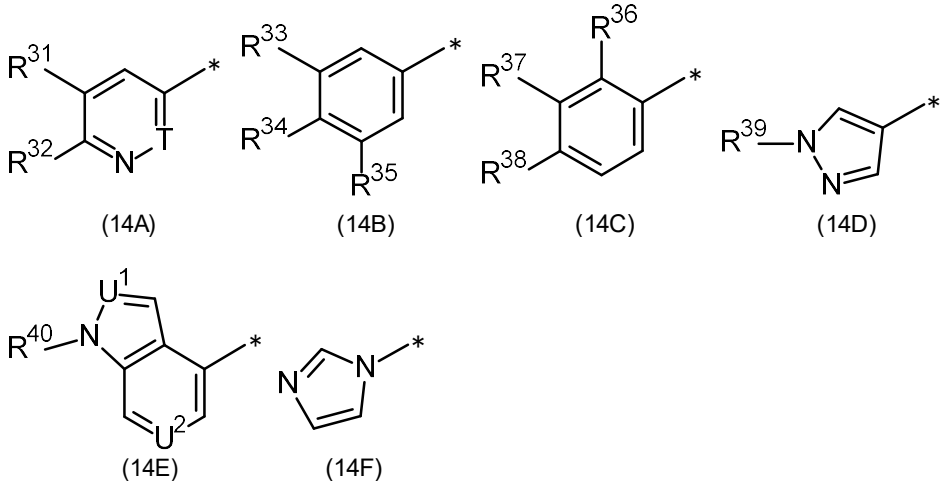
(vii) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo E anterior.

[20] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [18], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es la fórmula anterior (4A); y

El anillo Q^2 es cualquiera de las siguientes fórmulas (14A) a (14F):

Fórmula 19



en donde

* indica un sitio de unión,

T es CH o un átomo de nitrógeno,

R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo halógeno alcoxi de C_{1-6} o un grupo metoxi ($^2H_3$),

R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6}, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo ciano, un grupo di(alquilo de C_{1-6})amino, un grupo halógeno alquilo de C_{1-6}, un grupo alquilamino de C_{1-6}, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6} alcoxi de C_{1-6}, un grupo halógeno alcoxi de C_{1-6}, un grupo hidroxi alquilo de C_{1-6}, un grupo alquilo de C_{1-6}

(alquenoilo de 2-C_{3-6})amino, un grupo ($^2H_3$)metoxi o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino, o

R^{31} y R^{32} se toman juntos para formar un grupo etilenodioxi,

R^{33} y R^{35} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo alquilo de C_{1-6} (alquilsulfonilo de C_{1-6})amino, un grupo (alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo di(alquilo de C1-6)sulfamoilo, un grupo alquenoilamino de 2-C_{3-6} o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6},

R^{34} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^{36} es un átomo de halógeno,

R^{37} es un grupo alcoxi de C_{1-6},

R^{38} es un átomo de halógeno,

R^{39} es un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6},

R^{40} es un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6},

U^1 es CH o un átomo de nitrógeno,

U^2 es CR^{41} o un átomo de nitrógeno, y

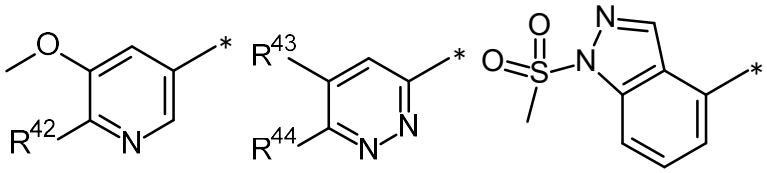
R^{41} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[21] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [18], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es la fórmula anterior (4A); y

El anillo Q^2 es cualquiera de las siguientes fórmulas (15A) a (15C):

Fórmula 20



(15A) (15B) (15C)

en donde

* indica un sitio de unión,

R^{42} es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo dimetilamino o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino,

R^{43} es un grupo metoxi o un grupo ($^2H_3$)metoxi, y

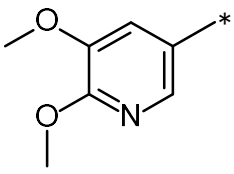
R^{44} es un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo dimetilamino, un grupo difluorometoxi o un grupo ($^2H_3$)metoxi.

[22] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [18], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

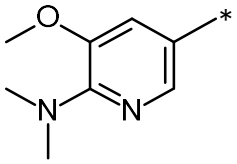
W es la fórmula anterior (4A); y

El anillo Q^2 es cualquiera de las siguientes fórmulas (16A) a (16G):

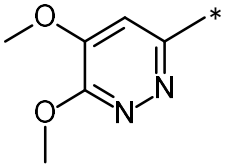
Fórmula 21



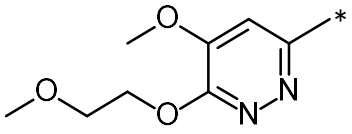
(16A)



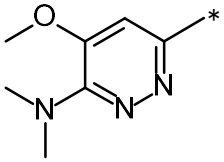
(16B)



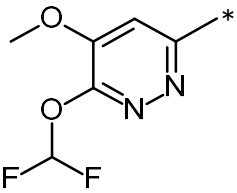
(16C)



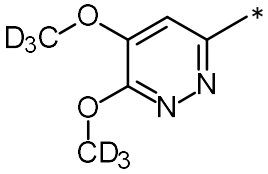
(16D)



(16E)



(16F)



(16G)

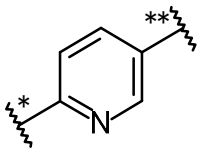
donde * indica un sitio de unión.

[23] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [18], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

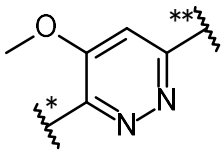
W es la fórmula anterior (4B); y

el anillo Q^2 es la siguiente fórmula (17A) o (17B):

Fórmula 22



(17A)



(17B)

en donde

* está unido a Y, y

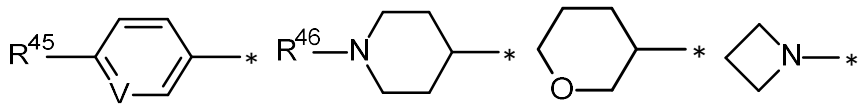
** está unido a Z.

[24] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [19] y [23], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es la fórmula anterior (4B); y

El anillo Q^3 es cualquiera de las siguientes fórmulas (18A) a (18D):

Fórmula 23



(18A) (18B) (18C) (18D)

en donde

* indica un sitio de unión,

R^{45} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^{46} es un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, y

V es un átomo de nitrógeno o CH.

[25] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [19] y [23], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es la fórmula anterior (4B); y

El anillo Q^3 es un grupo fenilo, un grupo azetidin-1-ilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo tetrahidropiran-3-ilo o un grupo 1-metilsulfonil-4-piperidilo.

[26] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [19] y [23] a [25], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

W es la fórmula anterior (4B); y

Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

[27] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [26], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un enlace sencillo, -NH-, un átomo de oxígeno, $-SO_2-$, $-CH_2-$, *-CH_2-NHC(=O)-**, *-CH_2CH_2-O-**, o *-CH_2-NH-**, donde * está unido al anillo Q^2 y ** está unido al anillo Q^1.

[28] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [26], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un enlace sencillo.

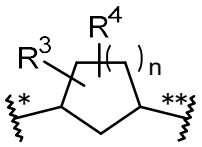
[29] El compuesto de conformidad con [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

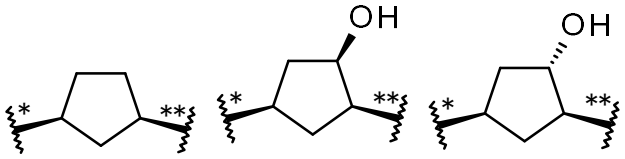
el radical representado por la siguiente fórmula (5) es cualquiera de las siguientes fórmulas (9A) a (9C):

Fórmula 24



(5)

Fórmula 25



(9A) (9B) (9C)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, y

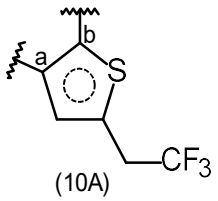
** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5;

R^5 es un grupo metilo;

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo amino, o un grupo metilamino;

R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 para formar la siguiente fórmula (10A):

Fórmula 26



(10A)

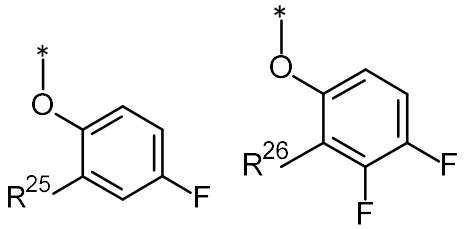
en donde

el círculo punteado indica que el anillo es aromático,

el átomo de carbono marcado con a es el átomo de carbono al que está unido R^8, y el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7, o

R^7 es un átomo de hidrógeno, y R^8 es la siguiente fórmula (11A) o (11B):

Fórmula 27



(11A) (11B)

en donde

* indica un sitio de unión,

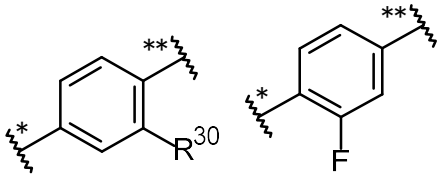
R^{25} es un grupo diisopropilcarbamoilo, un grupo 4-isopropilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-isopropilfenilo o un grupo 1-isopropilpirazol-5-ilo, y

R^{26} es un anillo diisopropilcarbamoilo;

m es 1;

el anillo Q^1 es la siguiente fórmula (13A) o (13B):

Fórmula 28



(13A) (13B)

en donde

* está unido a Z,

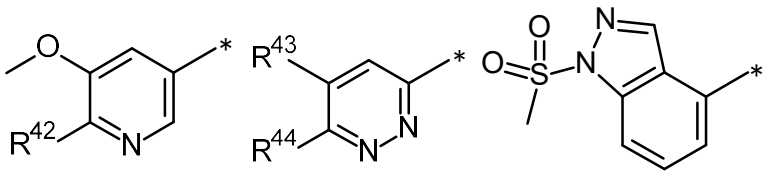
** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1, y

R^{30} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, o un grupo metoxi;

W es la fórmula anterior (4A), y

El anillo Q^2 es cualquiera de las siguientes fórmulas (15A) a (15C):

Fórmula 29



(15A) (15B) (15C)

en donde

* indica un sitio de unión,

R^{42} es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo dimetilamino o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino,

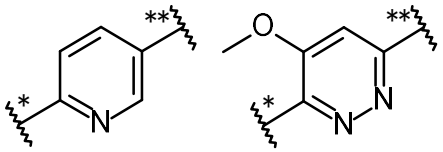
R^{43} es un grupo metoxi o un grupo ($^2H_3$)metoxi, y

R^{44} es un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo dimetilamino, un grupo difluorometoxi, o un grupo ($^2H_3$)metoxi, o

W es la fórmula anterior (4B),

el anillo Q^2 es la siguiente fórmula (17A) o (17B):

Fórmula 30



(17A) (17B)

en donde

* está unido a Y, y

** está unido a Z,

el anillo Q^3 es un grupo fenilo, un grupo azetidin-1-ilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo tetrahidropiran-3-ilo, o un grupo 1-metilsulfonil-4-piperidilo, y

Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno; y

Z es un enlace sencillo.

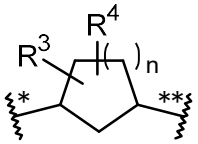
[30] El compuesto de conformidad con [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno;

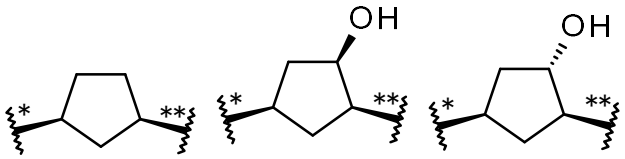
el radical representado por la siguiente fórmula (5) es cualquiera de las siguientes fórmulas (9A) a (9C):

Fórmula 31



(5)

Fórmula 32



(9A) (9B) (9C)

en donde

* está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, y

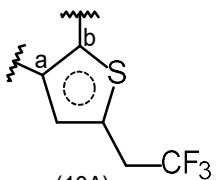
** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5;

R^5 es un grupo metilo;

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo amino, o un grupo metilamino;

R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 para formar la siguiente fórmula (10A):

Fórmula 33



(10A)

en donde

el círculo punteado indica que el anillo es aromático,

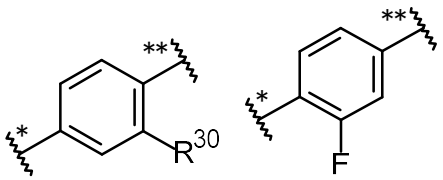
el átomo de carbono marcado con a es el átomo de carbono al que está unido R^8, y

el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7;

m es 1;

el anillo Q^1 es la siguiente fórmula (13A) o (13B):

Fórmula 34



en donde

* está unido a Z,

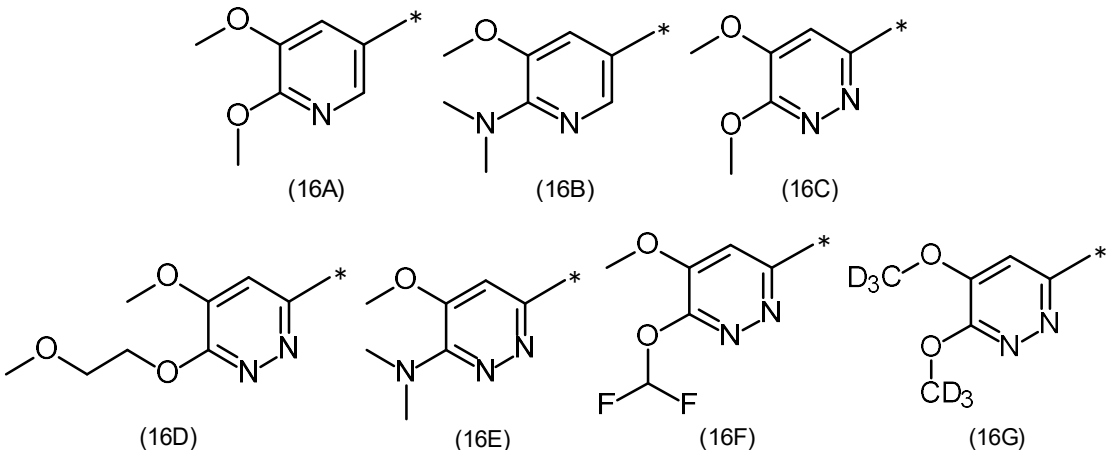
** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1, y

R^{30} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, o un grupo metoxi;

W es la fórmula anterior (4A); y

El anillo Q^2 es cualquiera de las siguientes fórmulas (16A) a (16G):

Fórmula 35



en donde * indica un sitio de unión; y

Z es un enlace sencillo.

[31] Cualquier compuesto seleccionado del siguiente grupo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metanosulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

2-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida,

(1R,2S,4R)-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol,

(1R,3S)-N^3-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-

{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

6-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-4-metoxipiridazina-3-carbonitrilo,

(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[5-metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(difluorometoxi)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[($^{2}H_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-{bis[($^{2}H_3$)metil]amino}-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, y

(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[($^{2}H_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol.

[32] Un inhibidor de la interacción entre menina y una o más proteínas seleccionadas del grupo formado por MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una proteína de duplicación parcial en tándem MLL, que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de conformidad con cualquier uno de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[33] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[34] La composición farmacéutica de conformidad con [33], para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas inhibiendo la interacción entre menina y una o más proteínas seleccionadas del grupo formado por MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una proteína de duplicación en tándem parcial MLL.

[35] La composición farmacéutica de conformidad con [33], para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes.

[36] La composición farmacéutica de conformidad con [33], para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer.

[37] La composición farmacéutica de conformidad con [36], en la que el cáncer es cáncer de sangre, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma o glioma pediátrico.

[38] La composición farmacéutica de conformidad con [36], en la que el cáncer es cáncer de sangre.

[39] La composición farmacéutica de conformidad con [38], en la que el cáncer de sangre es leucemia mielógena aguda (LMA) o leucemia linfocítica aguda (LLA).

[40] Un método para tratar y/o prevenir la diabetes, que comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[41] Un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[42] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis del cáncer.

[43] Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer.

[44] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[45] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol succinato.

[46] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol bencenosulfonato.

[47] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol maleato.

[48] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol fumarato.

[49] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[50] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol fumarato.

[51] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol mucato.

[52] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol adipato.

[53] El compuesto de conformidad con [1], que es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol succinato.

[54] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es succinato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-

trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 4.66±0.2, 7.02±0.2, 14.10±0.2, 16.68±0.2, 17.46±0.2, 18.68±0.2, 21.34±0.2, 24.52±0.2, 25.54±0.2 y 28.22±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[55] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es bencenosulfonato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 10.92±0.2, 11.70±0.2, 12.40±0.2, 15.00±0.2, 17.38±0.2, 18.16±0.2, 22.18±0.2, 22.62±0.2, 23.86±0.2 y 24.20±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[56] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es maleato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 4.64±0.2, 7.02±0.2, 7.46±0.2, 11.14±0.2, 14.04±0.2, 16.76±0.2, 18.54±0.2, 19.76±0.2, 21.26±0.2 y 22.62±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[57] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es fumarato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 4.80±0.2, 7.94±0.2, 9.66±0.2, 11.56±0.2, 14.56±0.2, 17.62±0.2, 18.14±0.2, 20.46±0.2, 21.36±0.2 y 24.46±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[58] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 7.14±0.2, 8.76±0.2, 12.26±0.2, 14.30±0.2, 17.52±0.2, 23.40±0.2, 24.40±0.2, 24.86±0.2, 25.34±0.2 y 25.90±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[59] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es fumarato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos

en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 8.06±0.2, 12.22±0.2, 12.52±0.2, 15.14±0.2, 17.54±0.2, 18.56±0.2, 20.08±0.2, 23.48±0.2, 24.28±0.2 y 25.00±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[60] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es mucato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 6.56±0.2, 9.44±0.2, 9.94±0.2, 13.20±0.2, 18.22±0.2, 18.86±0.2, 19.60±0.2, 22.68±0.2, 25.10±0.2 y 28.70±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[61] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es adipato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 5.88±0.2, 6.20±0.2, 9.18±0.2, 10.34±0.2, 12.50±0.2, 13.70±0.2, 15.66±0.2, 17.82±0.2, 18.48±0.2 y 22.16±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[62] Un cristal del compuesto de acuerdo con [1], en donde el compuesto es succinato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol, que tiene al menos cinco picos en ángulos diferentes (2θ) seleccionados de 4.60±0.2, 6.60±0.2, 7.74±0.2, 8.02±0.2, 9.26±0.2, 11.16±0.2, 12.00±0.2, 12.44±0.2, 13.22±0.2 y 19.66±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido a través de irradiación con una línea de cobre Kα (λ = 1.54 angstroms).

[63] Un inhibidor de la interacción entre la menina y una o más proteínas seleccionadas del grupo formado por MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una proteína de duplicación parcial en tándem MLL, que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de conformidad con cualquier uno de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62].

[64] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] y un portador farmacéuticamente aceptable.

[65] La composición farmacéutica de conformidad con [64], para el tratamiento y/o

profilaxis de enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas inhibiendo la interacción entre menina y una o más proteínas seleccionadas del grupo formado por MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una proteína de duplicación en tándem parcial MLL.

[66] La composición farmacéutica de conformidad con [64], para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes.

[67] La composición farmacéutica de conformidad con [64], para el tratamiento del cáncer.

[68] La composición farmacéutica de conformidad con [67], en la que el cáncer es cáncer de sangre, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma o glioma pediátrico.

[69] La composición farmacéutica de conformidad con [67], en la que el cáncer es cáncer de sangre.

[70] La composición farmacéutica de conformidad con [69], en la que el cáncer de sangre es leucemia mielógena aguda (LMA) o leucemia linfocítica aguda (LLA).

[71] Un método para tratar y/o prevenir la diabetes, que comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62].

[72] Un método para tratar el cáncer, que comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62].

[73] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62], para uso en el tratamiento del cáncer.

[74] Uso del compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62], para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

[75] La composición farmacéutica de conformidad con [69], en la que el cáncer de sangre es leucemia mielógena aguda (LMA) con mutación NPM1.

[76] Una composición farmacéutica que comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62], que se administran en combinación.

[77] La composición farmacéutica de acuerdo con [76], en la que el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] se comprenden por separado como ingredientes activos en diferentes formulaciones y se administran al mismo tiempo o en diferentes veces.

[78] La composición farmacéutica de acuerdo con [76], en la que el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] están comprendidos en una única formulación.

[79] La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de [76] a [78], en la que el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es Venetoclax.

[80] La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de [76] a [78], en la que el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es azacitidina.

[81] La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de [76] a [78], en la que el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN

metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es citarabina.

[82] El método de conformidad con [72], en donde el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] se administra en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina.

[83] El método de acuerdo con [82], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] se componen por separado como ingredientes activos en diferentes formulaciones y se administran al mismo tiempo o en diferentes momentos.

[84] El método de acuerdo con [82], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] están comprendidos en una única formulación.

[85] El compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62], que se administra en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina.

[86] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal de acuerdo con [85], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] se comprenden por separado como ingredientes activos en diferentes formulaciones y se administran al mismo tiempo o en diferentes momentos.

[87] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal de acuerdo con [85], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62] están comprendidos en una única formulación.

[88] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal de acuerdo con cualquiera de [85] a [87], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es Venetoclax.

[89] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal de acuerdo con cualquiera de [85] a [87], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es Azacitidina.

[90] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cristal de acuerdo con cualquiera de [85] a [87], en donde el fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina es Citarabina.

[91] Una composición para inducir la diferenciación de células leucémicas, que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera de [54] a [62].

[92] Un método para inducir la diferenciación de células leucémicas, que comprende administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de [1] a [31] y [44] a [53], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con cualquiera uno de [54] a [62].

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhibe una acción inhibidora sobre la interacción entre menina y una proteína MLL. Específicamente, la administración de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable a un mamífero (humano, bovino, caballo, cerdo, etc.) o un pájaro

(pollo, etc.) puede ser empleado para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dependientes de la interacción entre menina y una proteína MLL. Los ejemplos de la enfermedad que depende de la interacción entre la menina y una proteína MLL incluyen cánceres y diabetes. Los ejemplos del cáncer incluyen cáncer de sangre, síndrome mielodisplásico, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma y glioma pediátrico, se prefiere el cáncer de sangre y son más preferidos la leucemia mielógena aguda (AML) y la leucemia linfocítica aguda (ALL).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 131. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 2 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 132. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 3 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 133. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 4 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 134. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 5 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 135. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 6 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 136. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 7 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 137. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 8 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 138. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 9 es un diagrama de difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido en el ejemplo 139. El eje vertical indica la intensidad de difracción (intensidad) en unidades de conteo/seg (cps), y el eje horizontal indica el valor del ángulo de difracción 2θ.

La figura 10 es un gráfico que muestra la velocidad de las células que expresan el antígeno de diferenciación de células mieloides Gr-1 en células vivas después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 25, 27, 26 o 22 durante 7 días. El eje vertical indica el porcentaje de células que expresan el antígeno de diferenciación de células mieloides Gr-1 en células vivas, y el eje horizontal indica cada compuesto y concentración (nM) del mismo.

La figura 11 es un gráfico que muestra la tasa de células que expresan cKit en células vivas después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 25, 27, 26 o 22 durante 7 días. El eje vertical indica el porcentaje de células que expresan cKit en células vivas, y el eje horizontal indica cada compuesto y concentración (nM) del mismo.

La figura 12 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y 5Aza sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular de AML humana MOLM-13. El eje vertical indica el crecimiento celular (%) y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (2.5 μM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (5 μM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (10 μM). La barra de error indica SD.

La figura 13 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y AraC sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular MOLM-13 de AML humana. El eje vertical indica el crecimiento celular (%) y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (25 nM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (50 nM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (100 nM). La barra de error indica SD.

La figura 14 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y Venetoclax sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular de AML humana MOLM-13. El eje vertical indica el crecimiento celular y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (39 nM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (78 nM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (156 nM). La barra de error indica SD.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

En la presente invención, el "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo grupo 2-metilbutilo, grupo neo-pentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo n-hexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo n-pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo grupo 2-metilbutoxi, un grupo n-hexiloxi y similares.

En la presente invención, el grupo (alquilo de C_{1-6})carbamoilo se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo carbamoilo está sustituido con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo propilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, un grupo sec-butilcarbamoilo, un grupo 1-etilpropilcarbamoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo carbamoilo están sustituidos con dos iguales o diferentes de los "grupos alquilo de C_{1-6} anteriores". Los ejemplos del mismo incluyen un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo etil(metil)carbamoilo, un grupo metil(propil)carbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo dipropilcarbamoilo, un grupo diisopropilcarbamoilo, un grupo sec-butil(pentil)carbamoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo hidroxi alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6} anterior" está sustituido con un grupo hidroxi. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxiisopropilo, un grupo 1-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 1-hidroxipentilo, grupo 2-hidroxipentilo, un

grupo 1-hidroxihexilo y similares.

En la presente invención, el "grupo hidroxi alcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alcoxi de C_{1-6} anterior" está sustituido con un grupo hidroxi. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo hidroximetoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-hidroxipropoxi, un grupo 3-hidroxipropoxi, un grupo 2-hidroxi-1-metil-etoxi, un grupo 3-hidroxibutoxi, un grupo 2-hidroxibutoxi, un grupo 2-hidroxipentoxi, un grupo 5-hidroxipentoxi, grupo 4-hidroxihexoxi y similares.

En la presente invención, el "grupo alquilamino de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo amino está sustituido con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo n-butilamino, un grupo sec-butilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo n-pentilamino y similares.

En la presente invención, el "grupo di(alquilo de C_{1-6})amino" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo amino están sustituidos con dos iguales o diferentes de los "grupos alquilo de C_{1-6}" anteriores. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo dimetilamino, un grupo metil(etil)amino, un grupo metil(propil)amino [por ejemplo, un grupo N-metil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo metil(butil)amino [por ejemplo, un grupo N-(1-butil)-N-metilamino, etc.], un grupo metil(pentil)amino, un grupo metil(hexil)amino, un grupo dietilamino, un grupo etil(propil)amino [por ejemplo, un grupo N-etil-N-(1-propil)amino, etc.], un grupo etil(butil)amino, un grupo dipropilamino, un grupo propil(butil)amino, un grupo dibutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo dihexilamino y similares.

En la presente invención, el "grupo halógeno alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que de uno a tres átomos de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6} anterior" están sustituidos con los "átomos de halógeno" anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo de C_{3-8}" se refiere a un grupo (anillo) de hidrocarburo saturado monocíclico de 3 a 8 miembros. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo de C_{3-8} alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está sustituido con el "grupo cicloalquilo de C_{3-8}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-ciclobutiletilo, un grupo 3-ciclopentilbutilo, un grupo 3-cicloheptil-2-metil-butilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo

en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está sustituido con el "grupo alcoxi de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, un grupo n-propoximetilo, un grupo isopropoximetilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2-etoxietilo, un grupo 1-propoxietilo, un grupo 1-isopropoxietilo y similares.

En la presente invención, el "grupo oxetanilo" se refiere a un grupo oxetan-3-ilo o un grupo oxetan-2-ilo.

En la presente invención, el "grupo (alquilo de C_{1-6})pirimidinilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo pirimidinilo está sustituido con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 4-isopropilpirimidin-5-ilo, un grupo 5-metilpirimidin-2-ilo, un grupo 5-sec-butilpirimidin-4-ilo, un grupo 4-pentilpirimidin-5-ilo y similares.

En la presente invención, el "grupo (alquilo de C_{1-6})fenilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo fenilo está sustituido con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 3-tolilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 4- (2,3-dimetilbutil)fenilo y similares.

En la presente invención, el "grupo (alquilo de C_{1-6})pirazolilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo pirazolilo está sustituido con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior. Ejemplos del mismo incluyen un grupo 3-metil-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 2-isopropilpirazol-3-ilo, un grupo 4-isopentil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 3-hexilpirazol-1-ilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está unido a un átomo de azufre de un grupo sulfonilo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo n-butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo n-pentilsulfonilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alquileno de C_{1-6}" se refiere a un grupo alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metileno, un grupo etileno [-$(CH_2)_2$-], un grupo trimetileno [-$(CH_2)_3$-], un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno, un grupo metilmetileno [-$CH(CH_3)$-], un grupo metiletileno [-$CH(CH_3)CH_2$- o -$CH_2CH(CH_3)$-], un grupo etiletileno [-$CH(CH_2CH_3)CH_2$- o -$CH_2CH(CH_2CH_3)$-], un grupo 1,2-dimetiletileno [-$CH(CH_3)CH(CH_3)$-], un grupo 1,1,2,2-tetrametiletileno [-$C(CH_3)_2C(CH_3)_2$-] y similares.

En la presente invención, el "grupo vinilsulfonilamino (alquilo de C_{1-6})carbamoilo" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo carbamoilo está sustituido con el siguiente "grupo vinilsulfonilamino(alquilo de C_{1-6})". Los ejemplos del mismo incluyen un grupo (vinilsulfonilamino)metilcarbamoilo, un grupo 2-(vinilsulfonilamino)etilcarbamoilo, un grupo 3-(vinilsulfonilamino)propilcarbamoilo, un grupo 2-[(vinilsulfonilamino)metil]butilcarbamoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo vinilsulfonilamino(alquilo de C_{1-6})" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está sustituido con el siguiente "grupo vinilsulfonilamino". Los ejemplos del mismo incluyen un grupo (vinilsulfonilamino)metilo, un grupo 1-(vinilsulfonilamino)etilo, un grupo 3-(vinilsulfonilamino)propilo, un grupo 3-metil-4-(vinilsulfonilamino)butilo y similares.

En la presente invención, el "grupo vinilsulfonilamino" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo amino está sustituido con el siguiente "grupo vinilsulfonilo".

En la presente invención, el "grupo vinilsulfonilo" se refiere a un grupo en el que un grupo vinilo está unido a un átomo de azufre de un grupo sulfonilo.

En la presente invención, el "grupo prop-2-enoilamino(alquilo de C_{1-6})carbamoilo" se refiere a un átomo de hidrógeno de un grupo carbamoilo que está sustituido con el siguiente "grupo prop-2-enoilamino(alquilo de C_{1-6})". Ejemplos de los mismos incluyen un grupo (prop-2-enoilamino)metilcarbamoilo, un grupo 2-(prop-2-enoilamino)etilcarbamoilo, un grupo 3-(prop-2-enoilamino)propilcarbamoilo, un grupo [2-metil-3-(prop-2-enoilamino)propil]carbamoilo, un grupo 2-(prop-2-enoilamino)pentilcarbamoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo prop-2-enoilamino (alquilo de C_{1-6})" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está sustituido con el siguiente "grupo prop-2-enoilamino". Los ejemplos del mismo incluyen un grupo (prop-2-enoilamino)metilo, un grupo 2-(prop-2-enoilamino)etilo, un grupo 3-(prop-2-enoilamino)propilo, un grupo 2-metil-3-(prop-2-enoilamino)propilo, grupo 4-(prop-2-enoilamino)butilo, un grupo 6-(prop-2-enoilamino)hexilo y similares.

En la presente invención, el "grupo prop-2-enoilamino" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo amino está sustituido con el siguiente "grupo prop-2-enoilo".

En la presente invención, el "grupo prop-2-enoilo" se refiere a un grupo en el que un grupo vinilo está unido a un átomo de carbono de un grupo carbonilo.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C_{1-6} (alquilsulfonilo de C_{1-6})amino" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo amino están sustituidos con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior y el "alquilsulfonilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metil(metilsulfonil)amino, un grupo etil(isopropilsulfonil)amino, un grupo butilsulfonil(propil)amino, un grupo hexilsulfonil(isobutil)amino y similares.

En la presente invención, el "grupo alcoxi de C_{1-6} alcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alcoxi de C_{1-6}" anterior está sustituido con el "grupo alcoxi de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoximetoxi, un grupo etoximetoxi, un grupo n-propoximetoxi, un grupo isopropoximetoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo etoxietoxi, un grupo n-propoxietoxi, un grupo isopropoxietoxi y similares.

En la presente invención, el "grupo halógeno alcoxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo en

el que uno o dos átomos de hidrógeno del "grupo alcoxi de C_{1-6} anterior" están sustituidos con los "átomos de halógeno" anteriores. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo clorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo 1-fluoroetoxi, un grupo 1-cloroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1,2-difluoropropoxi y similares.

En la presente invención, el "grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior está sustituido con el "grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}" anterior. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilsulfonilmetilo, un grupo metilsulfoniletilo, un grupo etilsulfonilmetilo, un grupo n-propilsulfonilmetilo, un grupo isopropilsulfonilmetilo, un grupo n-butilsulfonilmetilo, un grupo sec-butilsulfonilmetilo, un grupo terc-butilsulfonilmetilo, un grupo terc-butilsulfoniletilo, un grupo n-pentilsulfonilmetilo y similares.

En la presente invención, el "grupo di(alquilo de C_{1-6})sulfamoilo" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno del siguiente "grupo sulfamoilo" están sustituidos con dos iguales o diferentes de los "grupos alquilo de C_{1-6} anteriores". Los ejemplos del mismo incluyen un grupo dimetilsulfamoilo, un grupo etil(metil)sulfamoilo, un grupo etil(isopropil)sulfamoilo, un grupo dibutilsulfamoilo, un grupo hexil(isopentil)sulfamoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo sulfamoilo" se refiere a un grupo amino unido a un átomo de azufre de un grupo sulfonilo.

En la presente invención, el "grupo alquilenodioxi de C_{1-6}" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno del "grupo alquilo de C_{1-6} anterior" están sustituidos con grupos oxi (-O-). Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilenodioxi ($-OCH_2O-$), un grupo etilenodioxi [$-O(CH_2)_2O-$], un grupo trimetilenodioxi [$-O(CH_2)_3O-$], un grupo metiletilenodioxi [$-OCH(CH_3)CH_2O-$ o $-OCH_2CH(CH_3)O-$] y similares.

En la presente invención, el "grupo alquenoilo de 2-C_{3-6}" se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno de un grupo amino está sustituido con el siguiente "grupo alquenoilo de 2-C_{3-6}". Ejemplos de los mismos incluyen un grupo prop-2-enoilamino, un grupo 2-metilprop-2-enoilamino, un grupo 3-metilbuta-2-enoilamino, un grupo [(E)-penta-2-enoil]amino, un [(E)-3-metilpenta-2-enoil]amino y similares.

En la presente invención, el "grupo alquenoilo de 2-C_{3-6}" se refiere a un grupo en el que el siguiente "grupo alquenilo de 1-C_{2-5}" está unido a un átomo de carbono de un grupo carbonilo. Ejemplos del mismo incluyen un grupo prop-2-enoilo, un grupo (E)-buta-2-enoilo, un grupo 3-metilbuta-2-enoilo, un grupo (E)-hexa-2-enoilo, un grupo 2-metilprop-2-enoilo, un grupo 3-metil-2-metilen-butanoilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alquenilo de 1-C_{2-5}" se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono (el sitio de enlace del grupo alquenilo está presente en el átomo de carbono insaturado). Ejemplos de los mismos incluyen un grupo (E)-prop-

1-enilo, un grupo 2-metilprop-1-enilo, un grupo (E)-pent-1-enilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-metilenbutilo, un grupo (Z)-1-etilprop-1-enilo y similares.

En la presente invención, el "grupo alquilo de C_{1-6}(2-alquenoilo de C_{3-6})amino" se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo amino están sustituidos con el "grupo alquilo de C_{1-6}" anterior y el anterior "grupo alquenoilo de 2-C_{3-6}". Ejemplos de los mismos incluyen un grupo metil(prop-2-enoil)amino, un grupo etil(2-metilprop-2-enoil)amino, un grupo 3-metilbuta-2-enoil(propil)amino, un isopropil-[(E)-penta-2-enoil]amino y similares.

En la presente invención, el "grupo ($^2H_3$)metoxi" se refiere a un grupo en el que tres átomos de hidrógeno de un grupo metoxi están todos sustituidos con deuterios (^2H; D).

En la presente invención, el "grupo bis[($^2H_3$)metil]amino" se refiere a un grupo en el que seis átomos de hidrógeno de un grupo dimetilamino están todos sustituidos con deuterios (^2H; D).

En la presente invención, "cuando un anillo tiene un grupo oxo" se refiere a un caso en el que un grupo oxo está unido a un átomo que constituye el anillo. Por ejemplo, cuando un anillo de piridina tiene un grupo oxo, los ejemplos del mismo incluyen un anillo de 1H-piridin-2-ona, un anillo de 4H-piridin-3-ona y similares, y cuando un anillo de piridazina tiene un grupo oxo, ejemplos de los mismos incluyen un anillo de 1H-piridazin-6-ona y similares.

En la presente invención, el "anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un anillo de benceno y un anillo de piridina. El "anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, más preferiblemente un anillo de benceno. El "anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, más preferiblemente un anillo de piridina. El "anillo aromático de 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^3 es preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, más preferiblemente un anillo de piridina.

En la presente invención, el "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene uno o dos heteroátomos (un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre) como un átomo que constituye el anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de tiofeno, un anillo de 1,2-tiazol, un anillo de 1,3-tiazol, un anillo de pirrol, un anillo de pirazol y un anillo de imidazol. El "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de

nitrógeno y un átomo de azufre" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo 1,3-tiazol o un anillo pirazol.

En la presente invención, el "anillo de cicloalcano de C_{3-8}" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico de 3 a 8 miembros. Los ejemplos del mismo incluyen un anillo de ciclopropano, un anillo de ciclobutano, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de cicloheptano y un anillo de ciclooctano. El "anillo de cicloalcano de C_{3-8}" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo de ciclohexano. El "anillo de cicloalcano de C_{3-8}" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de ciclohexano.

En la presente invención, el "anillo de cicloalqueno de C_{4-8}" se refiere a un anillo de hidrocarburo insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros que tiene un doble enlace en el anillo. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de ciclobuteno, un anillo de ciclopenteno, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclohepteno y un anillo de cicloocteno. El "anillo de cicloalqueno de C_{4-8}" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo de ciclohexeno.

En la presente invención, el "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de azepano y un anillo de azocano. El "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo de piperidina.

En la presente invención, el "heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un anillo aromático fusionado bicíclico de 9 miembros que contiene un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de indol, un anillo de isoindol, un anillo de indolizina y similares. El "heterociclo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^1 es preferiblemente un anillo indol.

En la presente invención, el "heterociclo aromático de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de piridazina, un anillo de pirazina y un anillo de pirimidina. El "heterociclo aromático de 6 miembros que contiene dos átomos de nitrógeno en el anillo" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de piridazina, un anillo de pirazina o un anillo de pirimidina.

En la presente invención, el "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" se refiere a un anillo aromático

monocíclico de 5 miembros. que contiene de uno a tres heteroátomos (un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre) como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un anillo de pirrol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de 1,2-oxazol, un anillo de 1,3-oxazol, un anillo de 1,2-tiazol, un anillo 1,3-tiazol, un anillo 4H-1,2,4-triazol, un anillo 1H-1,2,3-triazol, un anillo 1,2,4-oxadiazol, un anillo 1,3,4-tiadiazol y lo similar. El "heterociclo aromático de 5 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de 1,3-tiazol, un anillo de 1,3-oxazol o un anillo de 4H-1,2,4-triazol.

En la presente invención, el "heterociclo aromático bicíclico o parcialmente insaturado de 9 o 10 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno" se refiere a un anillo derivado de un anillo aromático fusionado bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos (un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno) como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene un enlace saturado en una parte del anillo bicíclico. Ejemplos de los mismos incluyen un anillo de indol, un anillo de benzofurano, un anillo de indazol, un anillo de bencimidazol, un anillo de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, un anillo de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, un anillo furo[3,2-b]piridina, anillo 1H-pirazolo[3,4-c] piridina, un anillo quinolina, un anillo isoquinolina, un anillo 1,8-naftiridina, un anillo indolina y similares. El "heterociclo aromático o parcialmente insaturado bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene, en el anillo, de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de isoquinolina, un indazol anillo, un anillo de bencimidazol, un anillo de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, un anillo de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, un anillo de furo[3,2-b]piridina, un anillo 1H-pirazolo[3,4-c]piridina o un anillo indolina.

En la presente invención, el "heterociclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno" se refiere a un anillo saturado monocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos (un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno) como un átomo constituyente del anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina, un anillo de azepano, un anillo de oxazepano, un anillo de 1,4-oxazepano, un anillo de 1,4-diazocano y similares. El "heterociclo saturado de 5 a 8 miembros que contiene, en el anillo, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno" para el anillo Q^2 es preferiblemente un anillo de pirrolidina, un

anillo de piperidina, un anillo morfolina o un anillo azepano.

En la presente invención, el "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno en el anillo" se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un heteroátomo (un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno) como un átomo que constituye el anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de azetidina, un anillo de oxetano, un anillo de pirrolidina, un anillo de tetrahidrofurano, un anillo de piperidina, un anillo de tetrahidropirano, un anillo de azepano y similares. El "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno en el anillo" para el anillo Q^3 es preferiblemente un anillo de azetidina, un anillo de tetrahidropirano o un anillo de piperidina.

En la presente invención, el "heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo" se refiere a un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo, además de un átomo de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un anillo de piperidina, un anillo azepano y similares.

En la presente invención, el grupo borono se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo boranilo están ambos sustituidos con grupos hidroxi.

En la presente invención, el grupo dialcoxiboranilo se refiere a un grupo en el que dos átomos de hidrógeno de un grupo boranilo están ambos sustituidos con grupos alcoxi (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, etc.). Los ejemplos del mismo incluyen un grupo dimetoxiboranilo, un grupo dietoxiboranilo y similares.

En la presente invención, el grupo dioxaborolanilo se refiere a un grupo derivado de un anillo formado por dos grupos alcoxi unidos al átomo de boro del grupo dialcoxiboranilo anterior tomado junto con el átomo de boro. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares.

En la presente invención, menina se refiere a una proteína supresora de tumores identificada como factor causal de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que es una nucleoproteína expresada de forma ubicua que participa en el procesamiento del ADN, proteínas modificadas, cromatina modificadora de proteínas e interacciones con numerosos factores de transcripción (Agarwal, et al.; Horm Metab Res, 2005, 37(6):369-374).

En la presente invención, la proteína MLL se refiere a MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una proteína de duplicación parcial en tándem MLL.

En la presente invención, MLL1 se refiere a la proteína MLL1 (también conocida como KMT2A), que es una de las metiltransferasas pertenecientes a la familia MLL (leucemia de linaje mixto). En la presente invención, el término gen MLL1 indica un gen que codifica la proteína.

En la presente invención, MLL2 se refiere a la proteína MLL2 (también conocida como KMT2D), que es una de las metiltransferasas pertenecientes a la familia MLL (leucemia de linaje

mixto). En la presente invención, el término gen MLL2 indica un gen que codifica la proteína.

En la presente invención, la proteína de fusión MLL se refiere a una proteína quimérica producida por la transcripción y expresión de un gen quimérico causado por la translocación cromosómica de un gen MLL.

En la presente invención, la proteína MLL de duplicación parcial en tándem (PTD) se refiere a una proteína anormal producida por la transcripción y expresión de un gen anormal causado por la duplicación cromosómica de un gen MLL.

En la presente invención, la interacción entre menina y una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL y una proteína de duplicación parcial en tándem MLL se refiere a una interacción entre moléculas proteicas formadas por menina y MLL1, MLL2, una proteína de fusión MLL o una proteína de duplicación en tándem parcial MLL. Cuando dos o más tipos de proteínas MLL están presentes en el mismo sistema, pueden coexistir dos o más interacciones entre moléculas de proteínas formadas independientemente por la menina y cada proteína MLL.

En la presente invención, los términos "tumor" y "cáncer" se usan indistintamente. Además, en la presente invención, el tumor, el tumor maligno, el cáncer, la neoplasia maligna, el carcinoma, el sarcoma y similares pueden denominarse colectivamente "tumor" o "cáncer". Además, los términos "tumor" y "cáncer" también incluyen afecciones patológicas categorizadas en una etapa premaligna en algunos casos, como el síndrome mielodisplásico.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" y sus derivados significa remisión, alivio o retraso de la exacerbación de los síntomas clínicos de enfermedades, enfermedades, trastornos y similares (en lo sucesivo, "enfermedades y similares") en un paciente que desarrolla las enfermedades y similares.

Como se usa en este documento, el término "prevenir" y sus derivados significa inhibir, suprimir, controlar, ralentizar o detener la aparición de los síntomas clínicos de las enfermedades y similares en un mamífero que puede desarrollar las enfermedades y similares, pero que aún no se han desarrollado, o están preocupados por la recurrencia de enfermedades y similares después del tratamiento.

En la presente invención, el "inhibidor de Bcl-2" se refiere a un fármaco que se une a Bcl-2, que es una proteína que tiene una acción antiapoptótica, para inhibir la acción antiapoptótica y, como resultado, induce la apoptosis a ejercen una acción anticancerígena.

En la presente invención, el "inhibidor de Bcl-2" es preferiblemente Venetoclax.

En la presente invención, el "antimetabolito de pirimidina" se refiere a un fármaco que tiene una estructura parcial similar a la de una base de pirimidina e inhibe la biosíntesis de ácidos nucleicos para prevenir el crecimiento y división de las células tumorales y, como resultado, ejerce una acción contra el cáncer.

En la presente invención, el "antimetabolito de pirimidina" es preferiblemente citarabina.

En la presente invención, el "inhibidor de la metiltransferasa de ADN" se refiere a un fármaco que inhibe una enzima que cataliza la transmetilación del ADN y, como resultado, ejerce una acción anticancerígena.

En la presente invención, el "inhibidor de la ADN metiltransferasa" es preferiblemente Azacitidina.

En la presente invención, Venetoclax es 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3 -nitro-4-{[(oxan-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi]benzamida (número de registro CAS: 1257044-40-8), y también se conoce como VENCLEXTA (marca registrada), VENCLYXTO (marca registrada) o Venetoclax. Está fácilmente disponible como producto comercial.

En la presente invención, la azacitidina es 4-amino-1-β-D-ribofuranosil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (número de registro CAS: 320-67-2), y también se denomina 5-Azacitidina o 5Aza, o Vidaza (marca registrada). Está fácilmente disponible como producto comercial.

En la presente invención, citarabina es 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (número de registro CAS: 147-94-4), y también se conoce como Ara-C o AraC, o como CYLOCIDE (marca registrada). Está fácilmente disponible como producto comercial.

En la presente invención, Venetoclax, Azacitidina o Citarabina pueden ser una forma libre, un solvato, cualquiera de las diversas sales farmacéuticamente aceptables o en la forma de una composición farmacéutica contenida con varios vehículos farmacéuticamente aceptables y similares.

En la presente invención, el término "administrado en combinación" significa que ambos fármacos se introducen en el organismo del sujeto para su administración durante un cierto período de tiempo. Ambos fármacos pueden administrarse en una única formulación, o cada uno puede formularse por separado y administrarse por separado. Cuando se formulan por separado, el momento de su administración no está particularmente limitado y pueden administrarse al mismo tiempo, en diferentes momentos a intervalos o en diferentes días.

Cuando se administran en diferentes momentos o en diferentes días, el orden de sus administraciones no está particularmente limitado. Generalmente, sus formulaciones se administran de conformidad con sus respectivos métodos de administración, de modo que las formulaciones se pueden administrar en el mismo número de dosis o en un número diferente de dosis. Además, cuando se formulan por separado, los respectivos métodos de administración (vías de administración) de las formulaciones pueden ser iguales entre sí, o las formulaciones pueden administrarse mediante diferentes métodos de administración (vías de administración). Además, no es necesario que ambos medicamentos existan en el cuerpo al mismo tiempo, y pueden ingerirse en el cuerpo durante un cierto período de tiempo (por ejemplo, un mes, preferiblemente una semana, más preferiblemente

varios días, incluso más preferiblemente un día). Uno de los ingredientes activos puede haber desaparecido del organismo en el momento de la administración del otro ingrediente activo.

Los sustituyentes adecuados en el compuesto de la presente invención se describirán a continuación.

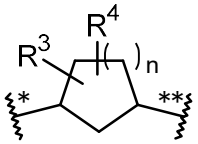
R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. R^1 es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo. R^2 es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Uno de R^3 y R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo oxazol-2-ilo, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi. El otro de R^3 y R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un átomo de flúor o un grupo metoxi, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

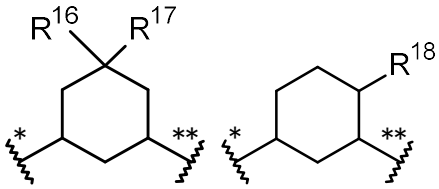
El radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es preferiblemente la siguiente fórmula (5A) o (5B).

Fórmula 36



(5)

Fórmula 37

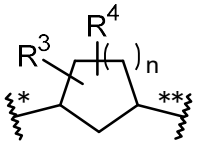


(5A) (5B)

donde * está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, ** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5, R^{16} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo oxazol-2-ilo o un grupo alcoxi de C_{1-6}, R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y R^{18} es un grupo alcoxi de C_{1-6}.

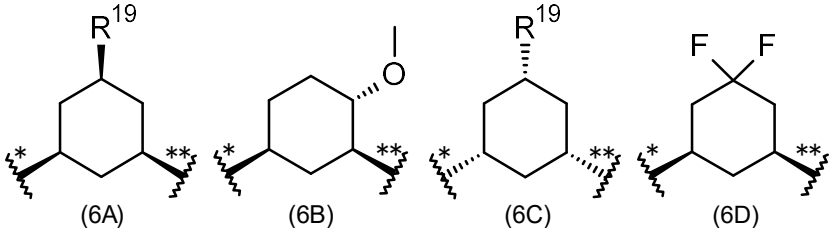
El radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (6A) a (6D), aún más preferiblemente (6A) o (6B).

Fórmula 38



(5)

Fórmula 39



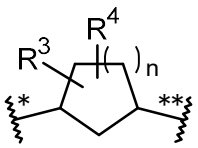
(6A) (6B) (6C) (6D)

donde * está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, ** está unido al

átomo de nitrógeno al que está unido R^5, y R^{19} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo oxazol-2-ilo, o un grupo metoxi.

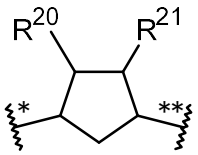
El radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es preferiblemente la siguiente fórmula (7A).

Fórmula 40



(5)

Fórmula 41

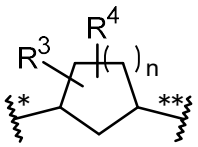


(7A)

donde * está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, ** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5, R^{20} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi, y R^{21} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcoxi de C_{1-6}.

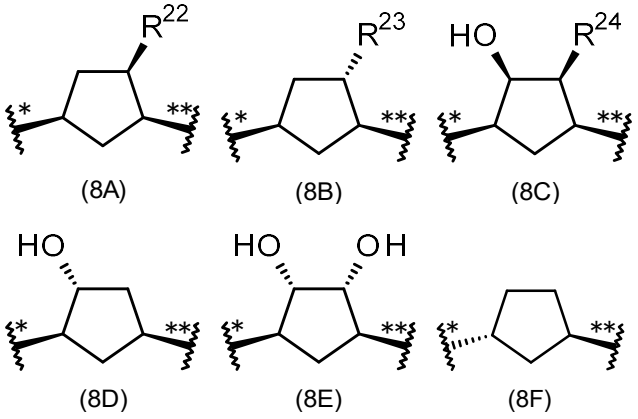
El radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (8A) a (8F), aún más preferiblemente cualquiera de (8A) a (8E).

Fórmula 42



(5)

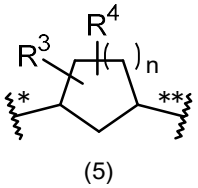
Fórmula 43



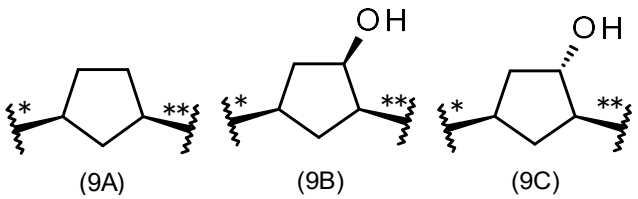
donde * está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, ** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5, R^{22} es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo metoxi, R^{23} es un grupo hidroxi o un metoxi grupo, y R^{24} es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxi.

El radical representado por la siguiente fórmula (5) en la fórmula (1) es lo más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (9A) a (9C). Entre las siguientes fórmulas (9A) a (9C), es preferiblemente (9B) o (9C), más preferiblemente (9B).

Fórmula 44



Fórmula 45



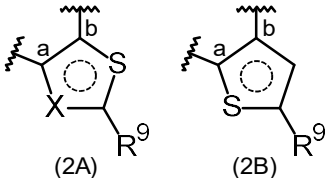
donde * está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^2, y ** está unido al átomo de nitrógeno al que está unido R^5.

R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo 2-hidroxietilo. R^5 es más preferiblemente un grupo metilo.

R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo metilamino. R^6 es más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo amino o un grupo metilamino. R^6 es aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi o un grupo metilamino.

En cuanto a R^7 y R^8, preferiblemente, R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 para formar la siguiente fórmula (2A) o (2B).

Fórmula 46



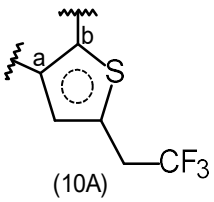
(2A) (2B)

donde el círculo punteado indica que el anillo es aromático, el átomo de carbono marcado con a es el átomo de carbono al que está unido R^8, el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7, X es CH o un átomo de nitrógeno, y R^9 es un grupo halógeno alquilo de $C_{1\text{-}6}$, un grupo cicloalquilo de $C_{3\text{-}8}$, un grupo cicloalquilo de $C_{3\text{-}8}$ alquilo de $C_{1\text{-}6}$, un grupo alcoxi de $C_{1\text{-}6}$ alquilo de $C_{1\text{-}6}$ o un grupo oxetanilo.

R^9 es preferiblemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo metoximetilo o un grupo oxetan-3-ilo. R^9 es más preferiblemente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo ciclopropilo o un grupo ciclopropilmetilo. R^9 es aún más preferibleente un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En cuanto a R^7 y R^8, más preferiblemente, R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de carbono al que está unido R^7 y el átomo de carbono al que está unido R^8 está unido apara formar la siguiente fórmula (10A).

Fórmula 47



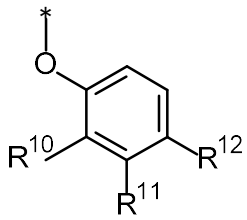
(10A)

donde el círculo punteado indica que el anillo es aromático, el átomo de carbono

marcado con un átomo de carbono al que está unido R^8, y el átomo de carbono marcado con b es el átomo de carbono al que está unido R^7.

En cuanto a R^7 y R^8, preferiblemente, R^7 es un átomo de hidrógeno, y R^8 es la siguiente fórmula (3).

Fórmula 48



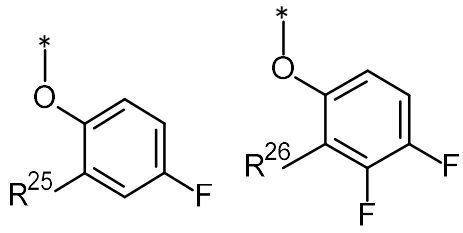
(3)

en donde * indica un sitio de unión, R^{10} es un grupo di(alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo (alquilo de C_{1-6})pirimidinilo, un grupo (alquilo de C_{1-6})fenilo, o un grupo (alquilo de C_{1-6})pirazolilo, R^{11} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y R^{12} es un átomo de halógeno.

R^{10} es preferiblemente un grupo diisopropilcarbamoilo, un grupo 4-isopropilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-isopropilfenilo o un grupo 1-isopropilpirazol-5-ilo. R^{11} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. R^{12} es preferiblemente un átomo de flúor.

En cuanto a R^7 y R^8, más preferiblemente R^7 es un átomo de hidrógeno y R^8 es la siguiente fórmula (11A) o (11B).

Fórmula 49



(11A) (11B)

donde * indica un sitio de unión, R^{25} es un grupo diisopropilcarbamoilo, un grupo 4-isopropilpirimidin-5-ilo, un grupo 2-isopropilfenilo o un grupo 1-isopropilpirazol-5-ilo, y R^{26} es un grupo diisopropilcarbamoilo.

m es preferiblemente 1.

n es preferiblemente 1.

El anillo Q^1 es preferiblemente cualquiera de los siguientes (i) a (vii).

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A anterior;

(ii) un anillo de piridina que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A anterior;

(iii) un anillo de 1,3-tiazol o un anillo de pirazol (el anillo de 1,3-tiazol o el anillo de pirazol tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior);

(iv) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(v) un anillo de ciclohexeno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(vi) un anillo de piperidina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior; o

(vii) un anillo de indol tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo B anterior.

Cuando m es 0, entonces el anillo Q^1 es más preferiblemente cualquiera de los siguientes (i) a (iv).

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo A anterior;

(ii) un anillo de 1,3-tiazol o un anillo de pirazol, cada uno de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(iii) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior; o

(iv) un anillo de indol que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo B anterior.

Cuando m es 0, entonces el anillo Q^1 es aún más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 4-[3-(prop-2-enoilamino)propilcarbamoil]fenilo, un grupo 4-[3-(vinilsulfonilamino)propilcarbamoilo]fenilo, un grupo 3-fluoro-4- (2-hidroxietoxi)fenilo, un grupo tiazol-5-ilo, un grupo ciclohexilo o un grupo 2-ciano-1H-indol-5-ilo.

Cuando m es 1, entonces el anillo Q^1 es más preferiblemente cualquiera de los siguientes (i) a (vii).

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(ii) un anillo de piridina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(iii) un anillo de pirazol que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(iv) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

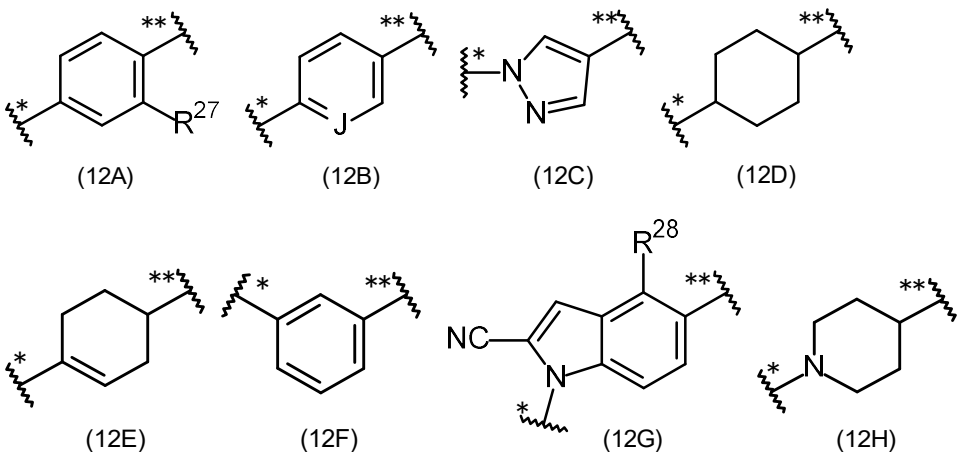
(v) un anillo de ciclohexeno que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior;

(vi) un anillo de piperidina que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo A anterior; o

(vii) un anillo de indol tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo B anterior.

Cuando m es 1, entonces el anillo Q^1 es aún más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (12A) a (12H).

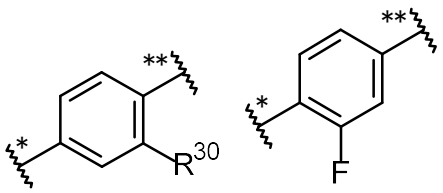
Fórmula 50



donde * está unido a Z, ** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1, R^{27} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6} o un grupo alquilo de C_{1-6}, J es un nitrógeno átomo de hidrógeno o CR^{29}, R^{29} es un átomo de halógeno y R^{28} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6}.

Cuando m es 1, entonces el anillo Q^1 es más preferiblemente la siguiente fórmula (13A) o (13B).

Fórmula 51



(13A) (13B)

donde * está unido a Z, ** está unido al átomo de carbono al que está unido R^1, y R^{30} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo metoxi.

El anillo Q^2 es preferiblemente cualquiera de los siguientes (i) a (vii).

(i) un anillo de benceno que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior;

(ii) un anillo de piridina que tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior;

(iii) un anillo de piridazina, un anillo de pirazina o un anillo de pirimidina (el anillo de piridazina, el anillo de pirazina o el anillo de pirimidina tiene opcionalmente de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo C anterior);

(iv) un anillo pirazol, un anillo imidazol, un anillo 1,3-tiazol, un anillo 1,3-oxazol o un anillo 4H-1,2,4-triazol (el anillo pirazol, anillo imidazol, el anillo 1,3-tiazol, el anillo 1,3-oxazol o el anillo 4H-1,2,4-triazol tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo C anterior);

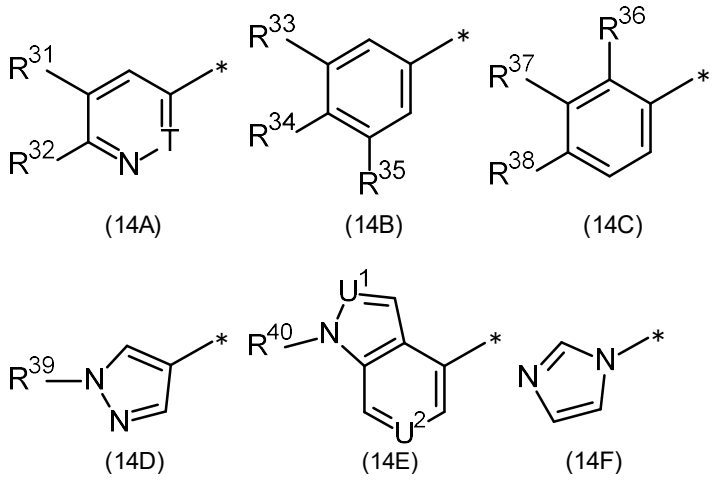
(v) un anillo de isoquinolina, un anillo de indazol, un anillo de bencimidazol, un anillo 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, un anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, un anillo furo[3,2-b]piridina, un anillo 1H-pirazolo[3,4-c]piridina o un anillo indolina (el anillo isoquinolina, anillo indazol, anillo bencimidazol, anillo 1H-pirrolo[2,3-c]piridina, anillo 1H-pirrolo[3,2-c]piridina, el anillo furo[3,2-b]piridina, el anillo 1H-pirazolo[3,4-c]piridina o el anillo indolina tienen opcionalmente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del anterior grupo D);

(vi) un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo morfolina o un anillo azepano (el anillo pirrolidina, el anillo piperidina, el anillo morfolina o el anillo azepano tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo E anterior); o

(vii) un anillo de ciclohexano que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado independientemente del grupo E anterior.

Cuando W es la fórmula anterior (4A), entonces el anillo Q^2 es más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (14A) a (14F).

Fórmula 52



(14A) (14B) (14C)

(14D) (14E) (14F)

donde * indica un sitio de enlace, T es CH o un átomo de nitrógeno, R^{31} es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo halógeno alcoxi d C_{1-6} o un grupo metoxi($^2H_3$), R^{32} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6}, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo ciano, un grupo di(alquilo de C_{1-6})amino, un grupo halógeno alquilo de C_{1-6}, un grupo alquilamino de C_{1-6}, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, un grupo alcoxi de C_{1-6} alcoxi de C_{1-6}, un grupo halógeno alcoxi de C_{1-6}, un grupo hidroxi alquilo de C_{1-6}, un grupo alquilo de C_{1-6} (2-alquenoilo de C_{3-6})amino, un grupo ($^2H_3$)metoxi, o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino, o R^{31} y R^{32} se toman juntos para formar un grupo etilenodioxi, R^{33} y R^{35} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi de C_{1-6}, un grupo alquilo de C_{1-6}(alquilsulfonilo de C_{1-6})amino, un grupo (alquilo de C_{1-6})carbamoilo, un grupo di(alquilo de C_{1-6})sulfamoilo, un grupo alquenoilamino de 2-C_{3-6}, o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}, R^{34} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{36} es un átomo de halógeno, R^{37} es un grupo alcoxi de C_{1-6}, R^{38} es un átomo de halógeno, R^{39} es un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, R^{40} es un grupo alquilo de C_{1-6} o un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6}, U^1 es CH o un átomo de nitrógeno, U^2 es CR^{41} o un átomo de nitrógeno y R^{41} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

R^{31} es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi o un grupo metoxi($^2H_3$).

R^{32} es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo dimetilamino, un grupo trifluorometilo, un grupo metilamino, un grupo metilsulfonilo, un grupo metoxietoxi, un grupo difluorometoxi , un grupo hidroximetilo, un grupo metil(prop-2-enoil)amino, un grupo($^2H_3$)metoxi o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino.

R^{33} y R^{35} son cada uno independientemente preferiblemente un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, un grupo metoxi, un grupo prop-2-enoilamino, un grupo metil (metilsulfonil) amino, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilsulfamoilo o un grupo metilsulfonilmetilo.

R^{34} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

R^{36} es preferiblemente un átomo de flúor.

R^{37} es preferiblemente un grupo metoxi.

R^{38} es preferiblemente un átomo de flúor.

R^{39} es preferiblemente un grupo metilo o un grupo metilsulfonilo.

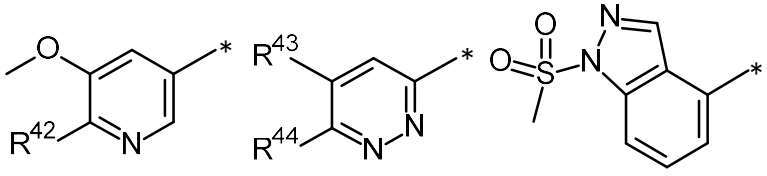
R^{40} es preferiblemente un grupo metilo o un grupo metilsulfonilo.

R^{41} es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

Cuando W es la fórmula (4A) anterior, entonces el anillo Q^2 es más preferiblemente un grupo 5,6-dimetoxipirazin-2-ilo, un grupo 4,5-dimetoxipirimidin-2-ilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2,4-difluoro-3-metoxi-fenilo, un grupo 4,5-dimetoxi-2-piridilo, un grupo morfolino, un grupo oxazol-2-ilo, un grupo 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, un grupo 5-oxopirrolidin-2-ilo, un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 2-metoxitiazol-5-ilo, un grupo furo[3,2-b]piridin-6-ilo, un grupo indolin-1-ilo, un grupo 3-hidroxi-1-piperidilo, un grupo azepan-1-ilo, un grupo 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-ilo, un grupo 1-metilpirazolo[3,4-c]piridin-4-ilo, un grupo bencimidazol-1-ilo, un grupo 4-isoquinolilo, un grupo 1-(difluorometil)-4-metoxi-6-oxo-piridazin-3-ilo, o un grupo 6-oxo-1H-piridin-3-ilo.

Cuando W es la fórmula anterior (4A), entonces el anillo Q^2 es aún más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (15A) a (15C).

Fórmula 53

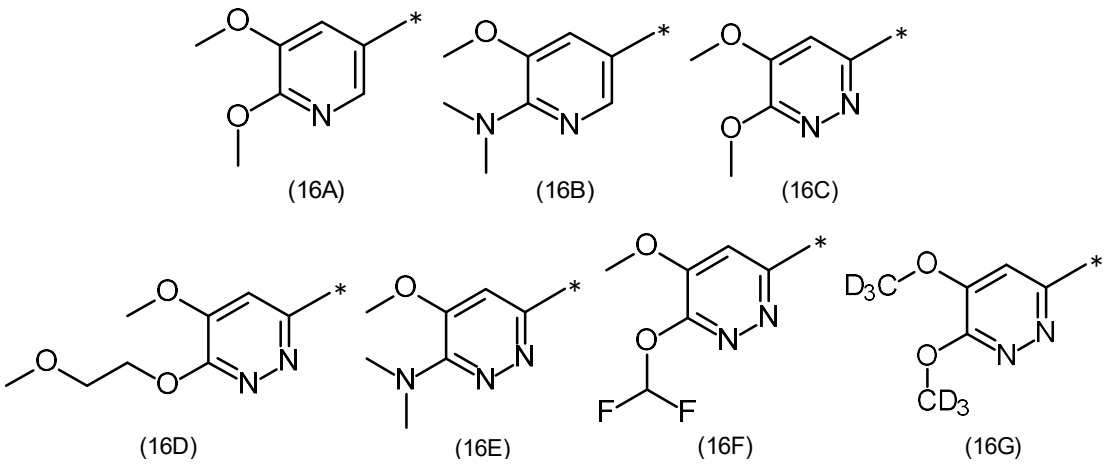


(15A) (15B) (15C)

donde * indica un sitio de enlace, R^{42} es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo dimetilamino o un grupo bis[($^2H_3$)metil]amino, R^{43} es un grupo metoxi o un grupo ($^2H_3$)metoxi, y R^{44} es un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo dimetilamino, un grupo difluorometoxi o un grupo metoxi($^2H_3$).

Cuando W es la fórmula anterior (4A), entonces el anillo Q^2 es lo más preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (16A) a (16G).

Fórmula 54

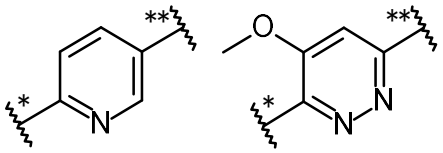


(16A) (16B) (16C) (16D) (16E) (16F) (16G)

donde * indica un sitio de unión.

Cuando W es la fórmula anterior (4B), entonces el anillo Q^2 es más preferiblemente la siguiente fórmula (17A) o (17B).

Fórmula 55

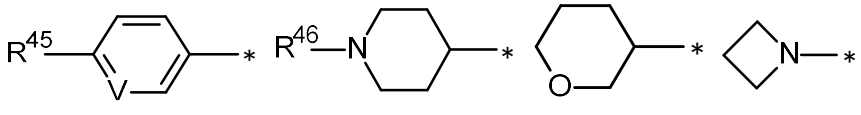


(17A) (17B)

donde * está unido a Y, y ** está unido a Z.

Cuando W es la fórmula anterior (4B), entonces el anillo Q^3 es preferiblemente cualquiera de las siguientes fórmulas (18A) a (18D).

Fórmula 56



(18A) (18B) (18C) (18D)

donde * indica un sitio de enlace, R^{45} es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^{46} es un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} y V es un átomo de nitrógeno o CH.

Cuando W es la fórmula anterior (4B), entonces el anillo Q^3 es más preferiblemente un grupo fenilo, un grupo azetidin-1-ilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo tetrahidropiran-3-ilo, o un grupo 1-metilsulfonil-4-piperidilo.

Cuando W es la fórmula anterior (4B), entonces Y es preferiblemente un enlace

sencillo o un átomo de oxígeno.

Z es preferiblemente un enlace sencillo, -NH-, un átomo de oxígeno, $-SO_2-$, $-CH_2-$, *-CH_2-NHC(=O)-**, *-CH_2CH_2-O-**, o *-CH_2-NH-**, donde * está unido al anillo Q^2 y ** está unido al anillo Q^1.

Z es más preferiblemente un enlace sencillo.

W es preferiblemente la fórmula anterior (4A).

El compuesto de la presente invención es preferiblemente uno seleccionado de los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (preferiblemente clorhidrato, succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato, más preferiblemente succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato):

5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metanosulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

2-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida,

(1R,2S,4R)-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol,

(1R,3S)-N^3-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

6-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-4-metoxipiridazina-3-carbonitrilo,

(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[5-metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(difluorometoxi)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[($^2H_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol,

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-{bis[($^2H_3$)metil]amino}-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, y

(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[($^2H_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol.

El compuesto de la presente invención es más preferiblemente uno seleccionado de los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (preferiblemente clorhidrato, succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato, más preferiblemente succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato):

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol, y

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de acción

inhibidora de menina-MLL, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, transferibilidad tisular, biodisponibilidad, actividad in vitro, actividad in vivo, inicio rápido del efecto del fármaco, sostenibilidad del efecto del fármaco, estabilidad física, interacción del fármaco, toxicidad y similares, y es útil como un fármaco.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse inhibiendo la interacción entre una proteína MLL y la menina.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir la diabetes, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende administrar el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención.

La enfermedad a tratar no está particularmente limitada siempre que dependa de la interacción entre la menina y una proteína MLL, y los ejemplos de la misma incluyen cánceres y diabetes (preferiblemente cáncer).

El tipo de cáncer a tratar no está particularmente limitado siempre que se confirme que es sensible al compuesto de la presente invención. Ejemplos de los mismos incluyen cáncer de sangre, tumor cerebral (por ejemplo, glioma pediátrico, etc.), cáncer de región de cabeza/cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de apéndice, cáncer de colon, cáncer de ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal tumor estromal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado (por ejemplo, hepatoma, etc.), mesotelioma, cáncer de glándula tiroides, cáncer renal, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, osteosarcoma, tejido blando sarcoma, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de vejiga y cáncer testicular. Se prefieren cáncer de sangre, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma y glioma pediátrico, y más preferido es el cáncer de sangre.

Ejemplos de cáncer de sangre incluyen

leucemia de linaje mixto (MLL), leucemia relacionada con MLL, leucemia asociada a MLL, leucemia positiva a MLL, leucemia inducida por MLL, leucemia de linaje mixto reordenado (MLL-r), leucemia asociada con un reordenamiento de MLL (un reordenamiento del gen MLL, leucemias con reordenamiento MLL), leucemias amplificadas con MLL, leucemias por duplicación parcial en tándem MLL (leucemias MLL-PTD), otras leucemias/cánceres sanguíneos asociados con la expresión constante de los genes HOX y MEIS1, leucemia aguda, leucemia crónica, leucemia indolente, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, leucemia mielógena, leucemia infantil, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia granulocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia relacionada con terapia, síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), neoplasia mieloproliferativa (MPN), mieloma múltiple, mielodisplasia, neoplasia de células plasmáticas, linfoma cutáneo de células T, neoplasma linfoide, linfoma relacionado con el SIDA, micosis fungoide (granuloma fungoides), síndrome de Alibert-Bazin, síndrome de Sezary, leucemia de células pilosas (HCL), leucemia prolinfocítica de células T (T-PLL), leucemia linfocítica granular grande, leucemia meníngea, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno), macroglobulinetromia de Waldenstrom y similares. Son más preferidas la leucemia mieloide aguda (AML) y la leucemia linfoblástica aguda (ALL).

p53 es uno de los factores importantes que suprimen la carcinogénesis, y se ha observado deleción o mutación del gen p53 en aproximadamente la mitad de los cánceres humanos. Se sabe que las mutaciones en p53 pueden promover el cáncer (mutación p53 con ganancia de función) y el crecimiento celular se inhibe al permitir que el compuesto que tiene una acción inhibidora de menina-MLL en una línea celular cancerosa que expresa la mutación p53 con ganancia de función (Zhu et al, Nature, 2015, 525, 206-211.). Dado que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción inhibidora de la menina-MLL, es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer que expresa la mutación p53 de ganancia de función. Ejemplos de cáncer que expresa la mutación p53 de ganancia de función incluyen cáncer de sangre, tumor cerebral, cáncer de región de cabeza/cuello, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de apéndice, cáncer de colon, cáncer de ano, cáncer de vesícula biliar, cáncer de vías biliares, cáncer de páncreas, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, mesotelioma, cáncer de glándula tiroides, cáncer renal, cáncer de próstata, tumor neuroendocrino, melanoma, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, miosarcoma, cáncer de vejiga y cáncer testicular.

Se sabe que la interacción entre la menina y una proteína de fusión MLL es esencial para la expresión de varios oncogenes posteriores (por ejemplo, genes relacionados con la leucemia como HOX, MEIS1, MYC, etc.) (Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589-602.). Dado que el

compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una acción inhibidora de menina-MLL, es eficaz para la leucemia que presenta características de expresión del gen HOX, gen MEIS1, gen MYC, etc.

Dado que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención tiene una acción inhibidora de menina-MLL, se usa preferiblemente para enfermedades que dependen de la interacción entre menina y una proteína MLL. Ejemplos de enfermedades que dependen de la interacción entre menina y una proteína MLL incluyen cáncer de sangre, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma, glioma pediátrico y diabetes (por ejemplo, consulte los siguientes documentos: cáncer de sangre (A1, A2, A3, A4), síndrome mielodisplásico (A1, A3), cáncer de próstata (B), cáncer de mama (C1, C2, C3), hepatoma (D), glioma pediátrico (E), diabetes (F1, F2, F3)).

A1, Yokoyama et al., Cell, 2005, 123, 207-218.

A2, Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589-602.

A3, Cierpicki y Grembecka. Future Med Chem. 2014, 447-462.

A4, Kuehn MW et al., Cancer Discovery, 2016, 1166-1181.

B, Malik et al., Nat. Med., 2015, 21, 344-352.

C1, Dreijerink et al., Cancer Res., 2006, 66, 4929-4935.

C2, Imachi et al., Breast Cancer Res. Treat., 2010, 122, 395-407.

C3, Zhu et al., Nature, 2015, 525, 206-211.

D, Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2013, 110, 17480-17485.

E, Fumato et al., Science, 2014, 346, 1529-1533.

F1, Wu et al., Curr. Mol. Med., 2008, 8(8), 805-815.

F2, Chamberlain et al., J. Clin. Invest., 2014, 124, 4093-4101.

F3, Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107, 20358-20363.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención, que se administra en combinación.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de la ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención, que

se administra en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de la ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina.

Un fármaco seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de ADN metiltransferasa y un antimetabolito de pirimidina, y el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención pueden estar comprendidos por separado como ingredientes activos en diferentes formulaciones, o puede estar comprendido en una sola formulación. Cuando se comprenden por separado como ingredientes activos en diferentes formulaciones, sus formulaciones se pueden administrar al mismo tiempo o en diferentes momentos.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una composición para inducir la diferenciación de células leucémicas, que comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para inducir la diferenciación de células leucémicas, que comprende administrar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el cristal de la presente invención.

En el compuesto de la presente invención, dependiendo del tipo y combinación de sustituyentes, isómeros geométricos tales como formas cis y formas trans, tautómeros o isómeros ópticos tales como formas l y formas d (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) cuando el compuesto de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico, puede estar presente. El compuesto de la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción, a menos que se especifique lo contrario.

En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo básico tal como un grupo amino, etc., generalmente se puede formar una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen hidrohaluros tales como hidrofluoruro, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, etc.; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, perclorato, sulfurato, fosfato, etc.; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, etc.; aril sulfonatos tales como bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, etc.; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, ácido maleico, ácido múcico, adipato, etc.; y sales de aminoácidos tales como ornitato, glutamato, aspartato, etc., y se prefieren hidrohaluros, aril sulfonatos y sales de ácidos orgánicos. La sal de adición de ácido del compuesto de la presente invención es preferiblemente clorhidrato, succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato, más preferiblemente succinato, bencenosulfonato, maleato, fumarato, mucato o adipato.

La sal de adición de ácido del compuesto de la presente invención incluye la sal de adición de ácido que se puede formar combinando el ácido que se va a añadir al compuesto de la presente invención con el compuesto de la presente invención en cualquier proporción. Por ejemplo, el clorhidrato incluye sales formables como monoclorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato, etc., el fumarato incluye sales formables como monofumarato, 1/2 fumarato, etc., y el succinato incluye sales formables como monosuccinato, 2/3 succinato, 1/3 succinato, etc.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxi, etc., generalmente se puede formar una sal de adición de base farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de sal de adición de base incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de litio, etc.; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, etc.; sales inorgánicas como sal de amonio, etc.; y sales de aminas orgánicas tales como sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de fenilglicinaalquil éster, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de ciclohexilamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de dietanolamina, sal de bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano, etc.

El compuesto de la presente invención puede estar presente como no solvato o como solvato. El solvato no está particularmente limitado siempre que sea farmacológicamente aceptable y, específicamente, sea preferiblemente un hidrato, un etanolato o similares. Además, cuando está presente un átomo de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula general (1), el compuesto puede ser una forma de N-óxido. Dichos solvatos y formas de N-óxido están englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, el compuesto de la presente invención puede contener uno o más isótopos en abundancia no natural, como átomo constituyente del compuesto. Los ejemplos del isótopo incluyen deuterio (^{2}H;D), tritio (^{3}H;T), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C) y similares. Además, el compuesto de la presente invención puede marcarse radiactivamente con un radioisótopo como tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). El compuesto radiomarcado es útil como un agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo) o un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de diagnóstico por imágenes in vivo). El compuesto de la presente invención que contiene cualquier isótopo radiactivo o no radiactivo en cualquier proporción está incluido dentro del alcance de la presente invención.

Se sabe que un compuesto de bajo peso molecular que contiene uno o más átomos de deuterio (^{2}H; D) como átomo de hidrógeno constituyente del compuesto puede exhibir un perfil útil como medicamento (por ejemplo, Eficacia, seguridad, etc. de un fármaco) (Sanderson, Nature, 2009, DOI: 10.1038/458269a, Maltais et al, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993-8001.). También se espera que el compuesto de la presente invención en el que se introducen uno o más átomos de deuterio en lugar de los átomos de hidrógeno que constituyen el compuesto exhiba el mismo efecto

que antes.

En la presente invención, un cristal se refiere a un sólido que tiene una estructura interna formada por átomos o moléculas constituyentes que se repiten regularmente en tres dimensiones, y se distingue de un sólido amorfo o una sustancia amorfa que no tiene una estructura interna tan regular. Puede confirmarse empleando análisis de cristales de rayos X en polvo o similar que el compuesto de la presente invención o una sal del mismo está en un estado cristalino. En general, un valor máximo en la difracción de rayos X en polvo puede variar inherentemente debido a una diferencia en el aparato de medición, la muestra o la preparación de la muestra y, por lo tanto, el ángulo de difracción (2θ) se puede variar en un intervalo de aproximadamente ±0.2 (grados). Por tanto, se entiende que el valor del ángulo de difracción de la presente invención abarca valores numéricos que caen en un intervalo de aproximadamente ±0.2. Por consiguiente, el alcance de la presente invención abarca no sólo cristales que tienen exactamente el mismo ángulo de difracción (2θ), sino también cristales que tienen el mismo ángulo de difracción dentro del intervalo de ±0.2, en difracción de rayos X en polvo. Aquí, la unidad del ángulo de difracción (2θ) es el grado (también denominado "°"), y la unidad puede omitirse en la descripción del valor numérico del ángulo de difracción (2θ).

En la presente invención, el cristal incluye un cristal del compuesto representado por la fórmula general (1), un cristal de hidrato del compuesto representado por la fórmula general (1), un cristal solvato del compuesto representado por la fórmula general (1), un cristal de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (1), un cristal de hidrato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (1) y un cristal solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (1). El cristal de hidrato de la presente invención puede tener la forma de, por ejemplo, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 o 5.0 hidrato, y el agua hidratada puede aumentar o disminuir dependiendo de la humedad.

El cristal de la presente invención (de aquí en adelante, a veces denominado "el cristal del ejemplo 131 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 132 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 133 de la presente invención", "El cristal del ejemplo 134 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 135 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 136 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 137 de la presente invención", "el cristal del ejemplo 138 de la presente invención" o "el cristal del ejemplo 139 de la presente invención") se puede suministrar de forma estable como un cristal de ingrediente farmacéutico activo usado en la producción de productos farmacéuticos, y tiene una excelente higroscopicidad o estabilidad. Las diferencias en estas formas cristalinas se distinguen particularmente por la difracción de rayos X en polvo.

El cristal del ejemplo 131 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 4.66±0.2, 7.02±0.2, 14.10±0.2, 16.68±0.2, 17.46±0.2, 18.68±0.2, 21.34±0.2, 24.52±0.2, 25.54±0.2 y 28.22±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 131 de la presente invención es preferiblemente monosuccinato.

El cristal del ejemplo 131 de la presente invención es preferiblemente no hidratado.

El cristal del ejemplo 132 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 10.92±0.2, 11.70±0.2, 12.40±0.2, 15.00±0.2, 17.38±0.2, 18.16±0.2, 22.18±0.2, 22.62±0.2, 23.86±0.2 y 24.20±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 132 de la presente invención es preferiblemente monobencenosulfonato.

El cristal del ejemplo 132 de la presente invención es preferiblemente trihidratado.

El cristal del ejemplo 133 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 4.64±0.2, 7.02±0.2, 7.46±0.2, 11.14±0.2, 14.04±0.2, 16.76±0.2, 18.54±0.2, 19.76±0.2, 21.26±0.2 y 22.62±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 133 de la presente invención es preferiblemente monomaleato.

El cristal del ejemplo 133 de la presente invención es preferiblemente no hidratado.

El cristal del ejemplo 134 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 4.80±0.2, 7.94±0.2, 9.66±0.2, 11.56±0.2, 14.56±0.2, 17.62±0.2, 18.14±0.2, 20.46±0.2, 21.36±0.2 y 24.46±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 134 de la presente invención es preferiblemente monofumarato.

El cristal del ejemplo 134 de la presente invención es preferiblemente tetrahidratado.

El cristal del ejemplo 135 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 7.14±0.2, 8.76±0.2, 12.26±0.2, 14.30±0.2, 17.52±0.2, 23.40±0.2, 24.40±0.2, 24.86±0.2, 25.34±0.2 y 25.90±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 135 de la presente invención es preferiblemente trihidratado.

El cristal del ejemplo 136 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 8.06±0.2, 12.22±0.2, 12.52±0.2, 15.14±0.2, 17.54±0.2, 18.56±0.2, 20.08±0.2, 23.48±0.2, 24.28±0.2 y 25.00±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 136 de la presente invención es preferiblemente monofumarato.

El cristal del ejemplo 136 de la presente invención es preferiblemente dihidratado.

El cristal del ejemplo 137 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 6.56±0.2, 9.44±0.2, 9.94±0.2, 13.20±0.2, 18.22±0.2, 18.86±0.2, 19.60±0.2, 22.68±0.2, 25.10±0.2 y 28.70±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 137 de la presente invención es preferiblemente monomucato.

El cristal del ejemplo 137 de la presente invención es preferiblemente trihidratado.

El cristal del ejemplo 138 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 5.88±0.2, 6.20±0.2, 9.18±0.2, 10.34±0.2, 12.50±0.2, 13.70±0.2, 15.66±0.2, 17.82±0.2, 18.48±0.2 y 22.16±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 138 de la presente invención es preferiblemente monoadipato.

El cristal del ejemplo 138 de la presente invención es preferiblemente trihidratado.

El cristal del ejemplo 139 de la presente invención tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de 4.60±0.2, 6.60±0.2, 7.74±0.2, 8.02±0.2, 9.26±0.2, 11.16±0.2, 12.00±0.2, 12.44±0.2, 13.22±0.2 y 19.66±0.2 en un diagrama de difracción de rayos X de polvo obtenido mediante irradiación con línea Kα de cobre (λ = 1.54 angstroms).

El cristal del ejemplo 139 de la presente invención es preferiblemente monosuccinato.

El cristal del ejemplo 139 de la presente invención es preferiblemente 2.5 hidrato.

La presente invención abarca un compuesto que puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula general (1), que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, con una reacción debida a una enzima, ácido gástrico y similares bajo la condición fisiológica en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula general (1) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares; y un compuesto que se puede convertir en el compuesto representado por la fórmula general (1) por hidrólisis y similares debido al ácido gástrico y similares, como un "compuesto profármaco farmacéuticamente aceptable".

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) contiene un grupo amino, los ejemplos del profármaco incluyen un compuesto obtenido sometiendo el grupo amino a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el grupo amino a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación) y similares. Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) contiene un grupo hidroxi, los ejemplos del profármaco incluyen un compuesto obtenido sometiendo el grupo hidroxi a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el grupo hidroxi a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación) y similares. Cuando el compuesto representado por la fórmula

general (1) contiene un grupo carboxilo, los ejemplos del profármaco incluyen un compuesto obtenido sometiendo el grupo carboxilo a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el grupo carboxilo a esterificación etílica, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo o metilamidación) y similares.

El profármaco de la presente invención se puede producir a partir del compuesto representado por la fórmula general (1) de conformidad con un método conocido *per se*. El profármaco de la presente invención también incluye un compuesto que puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula general (1) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

Método de producción

A continuación, se describirán métodos de producción típicos para el compuesto representado por la fórmula general (1). El compuesto de la presente invención se puede producir de acuerdo con varios métodos de producción, y los métodos de producción que se muestran a continuación son simplemente ejemplos, y la presente invención no debe interpretarse como limitada a estos.

El compuesto representado por la fórmula general (1), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los intermedios sintéticos del mismo se pueden producir empleando varios métodos de producción conocidos, utilizando características basadas en el esqueleto básico o el tipo de sustituyente. Los ejemplos de los métodos conocidos incluyen métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", la 2a edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", la 2a edición, VCH Publishers Inc., 1999, y similares.

En la producción, dependiendo del tipo de grupo funcional contenido en el compuesto, a veces puede ser efectivo en la tecnología de producción proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado en la etapa de una materia prima o intermedio, o sustituirlo con un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional.

Los ejemplos del grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxi, un grupo formilo, un grupo carbonilo y un grupo carboxi y similares, y los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", quinta edición, Wiley, 2014 escrito por PG Wuts.

El grupo protector o el grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con las condiciones de reacción del método de producción empleado para producir el compuesto.

De acuerdo con dicho método, después de introducir el grupo y llevar a cabo la

reacción, el compuesto deseado se puede obtener eliminando el grupo protector o convirtiendo el grupo en un grupo deseado, si es necesario.

El profármaco del compuesto se puede producir introduciendo un grupo específico en la etapa de materia prima o intermedio, o sometiendo el compuesto obtenido a la introducción del grupo, como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción para producir un profármaco se puede llevar a cabo empleando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación, hidrogenación y similares.

El compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos A a E. Los intermedios sintéticos usados en el método A al método E se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes métodos F a Y.

Cuando el compuesto que sirve como sustrato de reacción en la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y tiene un grupo funcional o estructura parcial que inhibe la reacción deseada, como un grupo amino, un grupo hidroxi, un grupo formilo, un grupo carbonilo, un grupo carboxi, un heteroátomo en un compuesto cíclico y similares, se puede introducir un grupo protector en él o se puede eliminar un grupo protector introducido del mismo, apropiadamente si es necesario. Dicho grupo protector no está particularmente limitado siempre que sea un grupo protector comúnmente usado y puede ser, por ejemplo, el grupo protector descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (5ª edición, 2014)" antes mencionado. Las reacciones para la introducción y eliminación de estos grupos protectores se pueden llevar a cabo de conformidad con los métodos convencionales descritos en el documento anterior.

En cada compuesto de los métodos A a Y, dependiendo del tipo de grupo funcional contenido en el compuesto, el grupo funcional puede sustituirse con un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional en la etapa de materia prima o intermedio. La conversión al grupo funcional deseado se puede realizar en una etapa apropiada de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos del método conocido incluyen métodos descritos en los documentos mencionados anteriormente "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", "Comprehensive Organic Transformations" y similares.

En cada compuesto de los siguientes métodos A a Y se aísla y se purifica en forma de un no solvato, una sal o cualquiera de varios solvatos tales como un hidrato. La sal se puede producir de acuerdo con un método convencional. Los ejemplos de la sal incluyen clorhidrato, sulfurato y similares; sales de aminas orgánicas; y sal de sodio, sal de potasio y similares.

El solvente utilizado en la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción sino que disuelva parcialmente un material de partida y se seleccione, por ejemplo, del siguiente grupo de solventes. El grupo solvente incluye hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano, n-pentano, éter de petróleo y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como

diclorometano (cloruro de metileno), cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ácidos carboxílicos tales como ácido acético y ácido propiónico; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol y 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, hexametilfosfortriamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno; agua; y mezcla de los mismos.

El ácido usado en la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción, y se selecciona del siguiente grupo ácido. El grupo ácido incluye ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético y ácido pentafluoropropiónico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido canforsulfónico; y ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, bromuro de indio (III), trifluoruro de boro, cloruro de aluminio (III) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo.

La base utilizada en la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y no está particularmente limitada siempre que no inhiba la reacción, y se selecciona del siguiente grupo de bases. El grupo base incluye carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; alquilamidas de litio tales como diisopropilamida de litio; sililamidas tales como bistrimetilsililamida de litio y bistrimetilsililamida de sodio; alquil-litios tales como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; haluros de alquilmagnesio tales como cloruros de metilmagnesio (cloruro de metilmagnesio), bromuros de metilmagnesio (bromuro de metilmagnesio), yoduros de metilmagnesio (yoduro de metilmagnesio), cloruros de etilmagnesio (cloruro de etilmagnesio), bromuros de etilmagnesio (bromuro de etilmagnesio), cloruros de isopropilmagnesio (cloruro de isopropilmagnesio), bromuros de isopropilmagnesio (bromuro de isopropilmagnesio), y cloruros de isobutilmagnesio (cloruro de isobutilmagnesio); y aminas orgánicas

como trietilamina (TEA), tributilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 1-metilpiperidina, 4-metilmorfolina, 4-etilmorfolina, piridina, picolina, 4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidinopiridina, 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]-5-noneno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2,2,2] octano (DABCO), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) e imidazol.

En la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y, la temperatura de reacción depende del solvente, material de partida, reactivos y similares, y el tiempo de reacción depende del solvente, material de partida, reactivos, temperatura de reacción y similares.

En la reacción en cada paso de los siguientes métodos A a Y, el compuesto objetivo de cada paso se aísla de la mezcla de reacción mediante un método convencional después de completar la reacción. El compuesto objetivo se obtiene, por ejemplo, (i) filtrando una sustancia insoluble como un catalizador, etc., si es necesario, (ii) extrayendo el compuesto objetivo añadiendo agua y un solvente inmiscible con agua (por ejemplo, diclorometano, dietil éter, acetato de etilo, etc.) a la mezcla de reacción, (iii) lavar la capa orgánica con agua y secar la resultante con un desecante tal como sulfato de calcio anhidro, etc., y (iv) evaporar el solvente. El compuesto objetivo obtenido puede purificarse adicionalmente, si es necesario, mediante un método convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, destilación o cromatografía en columna (incluyendo cromatografía en fase normal y cromatografía en fase inversa) usando gel de sílice, alúmina o similares. El compuesto diana obtenido se identifica mediante técnicas de análisis estándar tales como análisis elemental, RMN, espectroscopia de masas, análisis IR, etc., y así se puede analizar su composición o pureza. Alternativamente, el compuesto objetivo obtenido en cada paso se puede usar directamente en la siguiente reacción sin purificación.

En cada paso de los siguientes métodos A a Y, un isómero óptico se puede separar y purificar mediante recristalización fraccionada utilizando una amina ópticamente activa como (R)-(+)- o (S)-(-)-1-fenetilamina, etc., o un ácido carboxílico ópticamente activo tal como ácido (+)- o (-)-10-canforsulfónico, etc., o por separación usando una columna ópticamente activa.

El sustituto de deuterio (^{2}H;D) del compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir, por ejemplo, empleando un método comúnmente utilizado por los expertos en la técnica en una etapa apropiada durante los siguientes métodos A a Y. Los ejemplos del método generalmente utilizado por los expertos en la técnica incluyen los métodos descritos en Nature, 2007, 446, 526-529., Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 7744-7765., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993-8001., y lo similar.

Las materias primas y los reactivos utilizados en los métodos A a Y empleados para la producción del compuesto de la presente invención pueden ser un compuesto conocido o pueden producirse a partir de un compuesto conocido como material de partida de conformidad con un método conocido o un método análogo al mismo. El compuesto conocido como material de partida

también se puede adquirir de proveedores comerciales.

Abreviaturas utilizadas en este documento

Boc: terc-butoxicarbonilo

Cbz: benciloxicarbonilo

Alloc: aliloxicarbonilo

Ns: 2-nitrobencenosulfonilo (nosilo)

MOM: metoximetilo

TMS: trimetilsililo

OTf: trifluorometilsulfoniloxi

Tr: trifenilmetilo

PMB: p-metoxibencilo

BOP: (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato

HATU: 1- [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato

COMU: Hexafluorofosfato de N-[1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminooxi)dimetilamino(morfolino)]uronio

EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

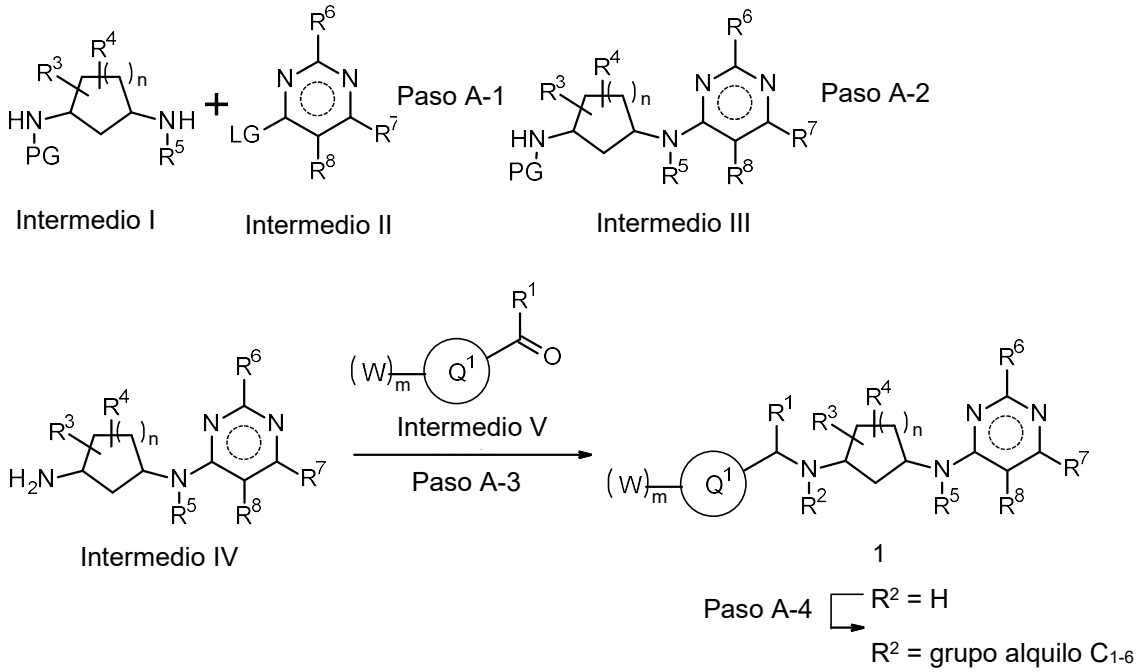
HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

DPPA: azida de difenilfosforilo

El compuesto representado por la fórmula general (1) se puede producir de acuerdo con los métodos que se muestran a continuación.

Método A

Fórmula 57



En el esquema, PG es un grupo protector para un grupo amino, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo Boc, un grupo Cbz, un grupo Ns, un grupo Alloc y similares. También se pueden utilizar los grupos protectores descritos en los "Protective Groups in Organic Synthesis" antes mencionados y similares. LG es un grupo saliente, y los ejemplos del mismo incluyen un átomo de halógeno, un grupo p-toluenosulfonilo y similares.

El paso A-1 es un paso para obtener el intermedio III del intermedio I y el intermedio II. Este paso se puede realizar calentando el intermedio I y el intermedio II en presencia de una base (por ejemplo, DIPEA, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, alcohol isopropílico, etc.).

El paso A-2 es un paso para eliminar PG. Cuando PG es un grupo Cbz, la etapa se puede realizar tratando el intermedio III con un ácido (por ejemplo, yodotrimetilsilano, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, acetonitrilo, etc.). Cuando PG es un grupo Boc, la etapa se puede realizar tratando el intermedio III con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.). Cuando PG es un grupo Ns, el paso se puede realizar haciendo reaccionar el intermedio III con un tiol (por ejemplo, isopropilbencenetiol, etc.) y una base (por ejemplo, carbonato de cesio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de THF y metanol, etc.). Además, también se pueden aplicar los métodos descritos en los "Protective Groups in Organic Synthesis" antes mencionados.

El paso A-3 es un paso para obtener el compuesto representado por la fórmula general (1) donde R^2 es un átomo de hidrógeno, del intermedio IV y el intermedio V. Este paso se

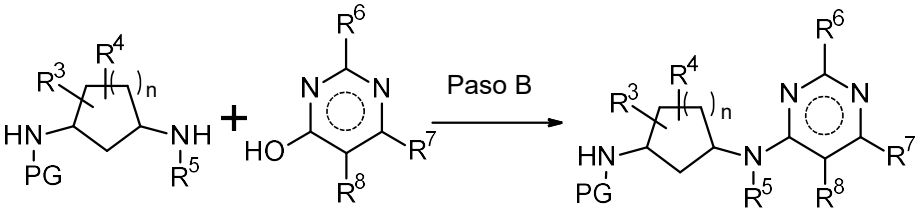
puede realizar haciendo reaccionar el intermedio IV y el intermedio V con un agente reductor (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, etc.). También se puede usar un catalizador tal como tetraisopropoxititanio y similares para promover la reacción.

El paso A-4 es un paso de convertir R^2 del compuesto representado por la fórmula general (1) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno en un grupo alquilo C_{1-6}. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto con un agente alquilante (por ejemplo, trifluorometanosulfonato de metilo, etc.) y una base (por ejemplo, piridina, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

El intermedio III también se puede producir utilizando el intermedio I y el intermedio II' (método B).

Método B

Fórmula 58



Intermedio I Intermedio II' Intermedio III

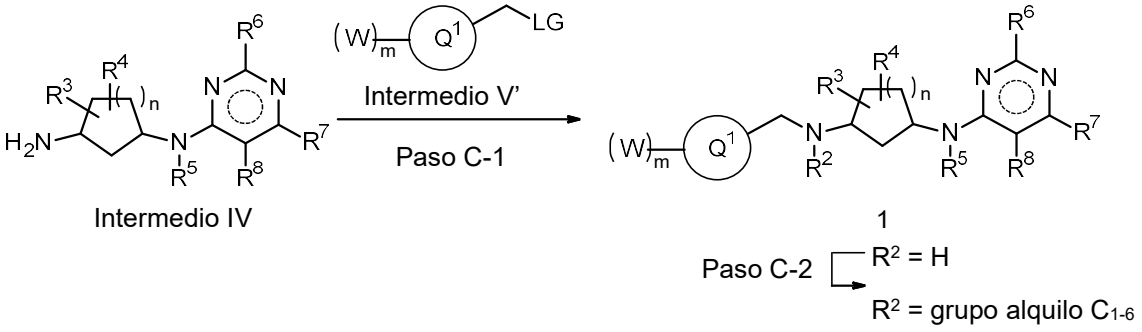
En el esquema, PG es como se definió anteriormente.

El paso B se puede realizar haciendo reaccionar el intermedio I y el intermedio II' con un agente de condensación (por ejemplo, un reactivo BOP, etc.) y una base (por ejemplo, DBU, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), y luego calentar la mezcla.

El compuesto representado por la fórmula general (1) también se puede producir a partir del intermedio IV y del intermedio V' (método C). El intermedio V' se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en CANCER CELL. 2015, 27, 589-602.

Método C

Fórmula 59



En el esquema, LG es como se define arriba.

El paso C-1 es un paso para obtener el compuesto representado por la fórmula general (1) en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, del intermedio IV y del intermedio V'. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el intermedio IV y el intermedio V' con una base (por ejemplo, carbonato de potasio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, DMF, etc.). Cuando un grupo protector está presente en la estructura del intermedio V', la desprotección también se puede realizar bajo una condición de reacción adecuada (por ejemplo, un método para reaccionar con tetracloruro de estaño y similares, en un solvente tal como acetonitrilo, y similares, en el caso de un grupo Boc como grupo protector) después del paso C-1 para convertir a la estructura deseada.

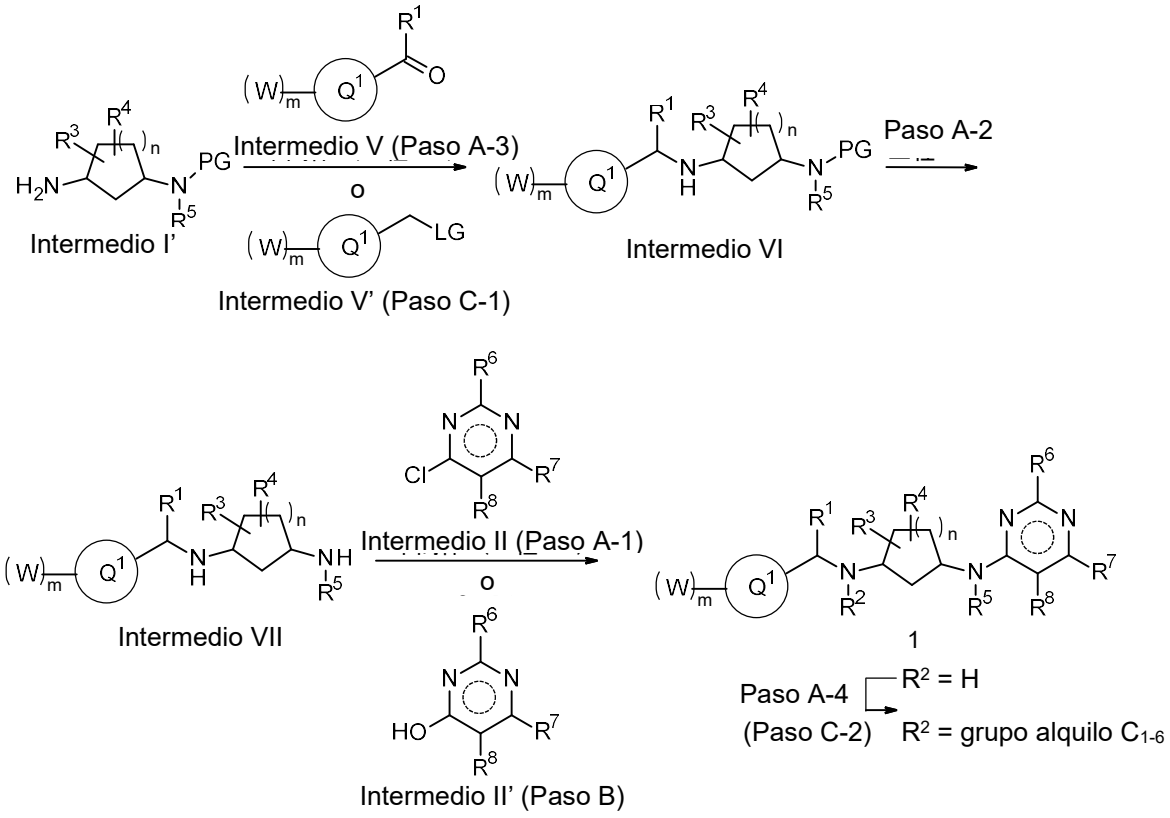
El paso C-2 es un paso de convertir R^2 del compuesto representado por la fórmula general (1) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno en un grupo alquilo C_{1-6}. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso A-4. Cuando un grupo protector está presente en la estructura del intermedio V', la desprotección también se puede realizar bajo una condición de reacción adecuada (por ejemplo, un método para reaccionar con tetracloruro de estaño y similares, en un solvente tal como acetonitrilo, y similares, en el caso de un grupo Boc como grupo protector) después del paso C-2 para convertir a la estructura deseada.

Cada paso que se muestra en los métodos A a C anteriores no tiene que realizarse necesariamente en el mismo orden siempre que no afecte al sustrato de reacción y al producto de

reacción y, por ejemplo, se puede realizar en el siguiente orden (método D).

Método D

Fórmula 60

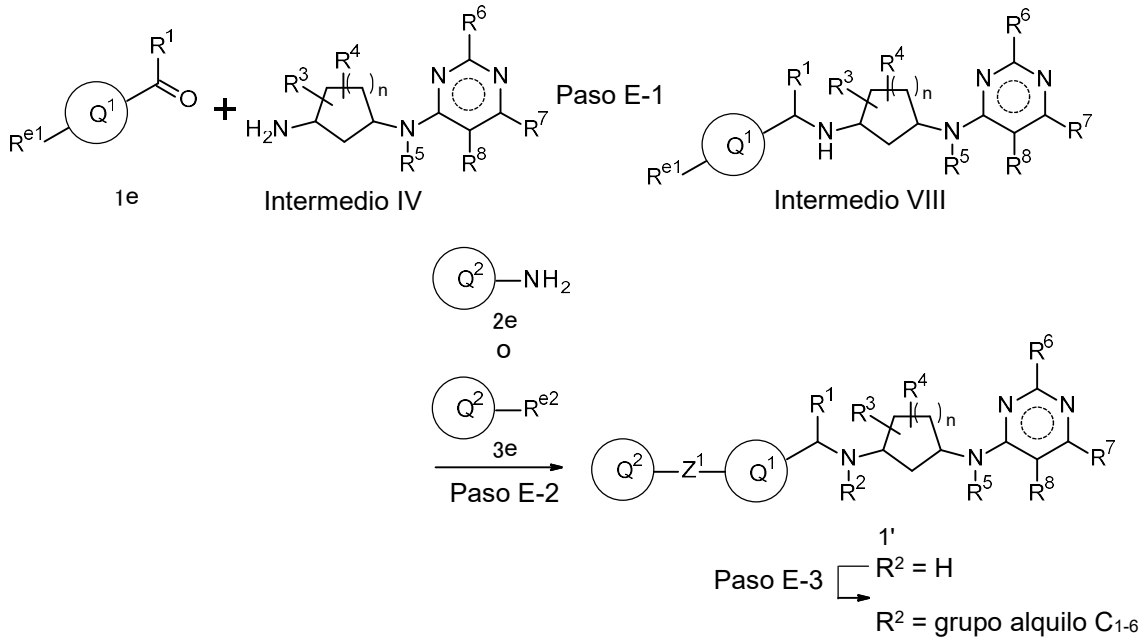


En el esquema, PG y LG son como se definieron anteriormente.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por el siguiente compuesto (1'), también se puede producir mediante el siguiente intermedio VIII (método E).

Método E

Fórmula 61



En el esquema, R^{e1} es un sustituyente que puede reaccionar en la reacción de acoplamiento cruzado mencionada a continuación (paso E-2), como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo, yodo, etc.), un grupo trifluorometilsulfoniloxi (grupo OTf) y similares. R^{e2} es un grupo borono, un grupo dialcoxiboranilo (por ejemplo, un grupo dimetoxiboranilo, etc.), un grupo dioxaborolanilo (un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, etc.) o similar. Z^1 es -NH- o un enlace sencillo.

El paso E-1 es un paso para producir el intermedio VIII a partir del intermedio IV y el compuesto 1e. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso A-3.

El paso E-2 es un paso para obtener el compuesto representado por la fórmula general (1') en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, del intermedio VIII y cualquiera de los compuestos 2e y 3e. Este paso se puede realizar calentando el intermedio VIII y cualquiera de los compuestos 2e y 3e en atmósfera de nitrógeno en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, etc.) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio, etc.), en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de dimetoxietano y agua, etc.).

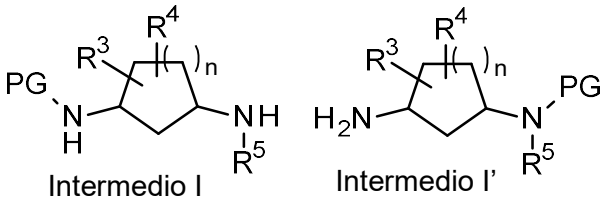
El paso E-3 es un paso de conversión de R^2 en el compuesto representado por la fórmula general (1') en la que R^2 es un átomo de hidrógeno en un grupo alquilo de C_{1-6}. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso A-4.

El método de producción de cada intermedio se describirá a continuación.

Se describirán los métodos de producción de intermedio I e intermedio I'. Los

métodos de producción que se muestran a continuación son simplemente ejemplos y no deben interpretarse como limitados a estos.

Fórmula 62



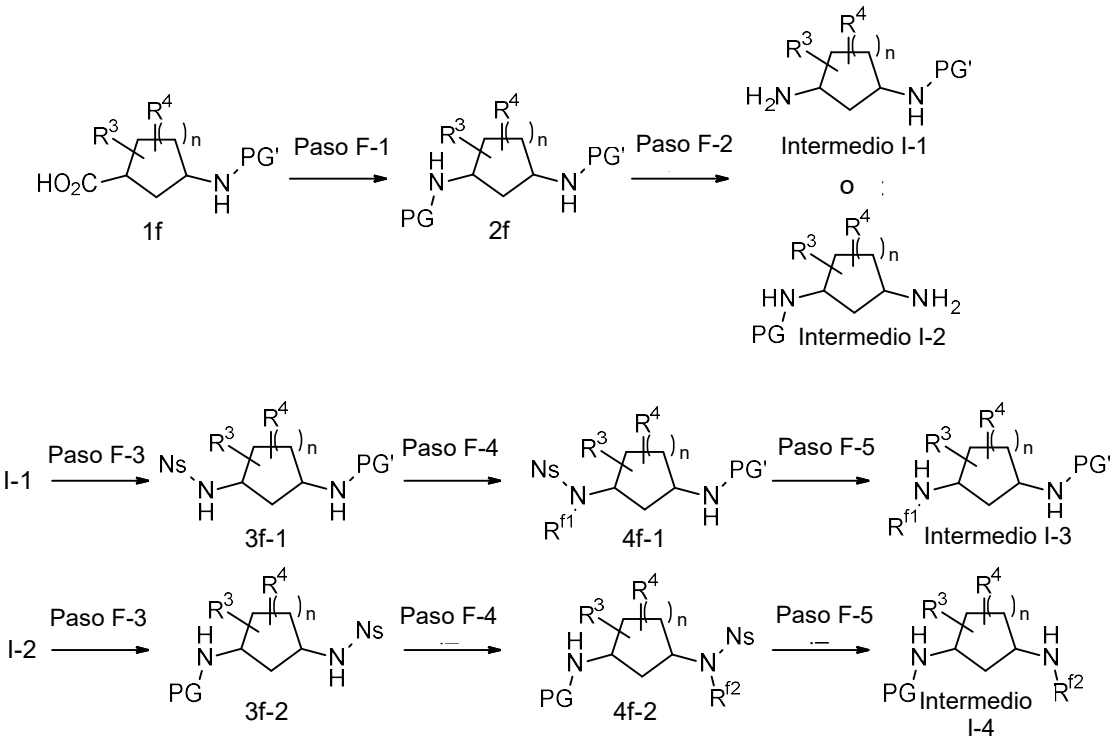
En el esquema, PG es como se definió anteriormente.

El intermedio I o el intermedio I' también se pueden convertir entre sí, si es necesario, combinando apropiadamente ambos pasos de (a) introducción de un grupo protector separado en el átomo de nitrógeno y (b) eliminación de un grupo protector innecesario. Estos pasos son reacciones de conversión generales de grupos protectores y se pueden realizar, por ejemplo, empleando el método descrito en los "Protective Groups in Organic Synthesis" antes mencionados.

Cuando el intermedio I está representado por el siguiente compuesto I-1, I-2, I-3 o I-4, puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método F o I. El material de partida 1f es conocido o se produce utilizando un compuesto conocido como material de partida de conformidad con un método conocido o un método análogo al mismo. Los compuestos conocidos se pueden adquirir de proveedores comerciales. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen Tetrahedron Asymmetry. 2013, 24, 651-656, Tetrahedron. 2004, 60, 717-728, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242-2252, Tetrahedron. 2017, 73, 1381-1388 y similares. El compuesto 1f también se puede sintetizar de acuerdo con el método G.

Método F

Fórmula 63



En el esquema, R^{f1} y R^{f2} son cada uno independientemente un grupo alquilo C1-6 o un grupo hidroxi alquilo de C_{1-6} protegido (por ejemplo, un grupo 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietilo, etc.). PG y PG' son cada uno independientemente un grupo protector diferente entre sí introducido en el átomo de nitrógeno, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo Boc, un grupo Cbz, un grupo Alloc y similares, y los grupos protectores descritos en el apartado anterior "Protective Groups in Organic Synthesis (5ª edición, 2014)", y similares también se pueden utilizar.

El paso F-1 es un paso de sintetizar el compuesto 2f a partir del compuesto 1f. Este paso se puede realizar calentando el compuesto 1f junto con un agente azidizante (por ejemplo, difenilfosforil azida (DPPA), etc.), una base (por ejemplo, trietilamina, etc.) y un alcohol (por ejemplo, alcohol bencílico, alcohol alílico, etc.) en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, tolueno, etc.).

El paso F-2 es un paso de sintetizar el intermedio I-1 o I-2 a partir del compuesto 2f (si es necesario, el grupo protector a eliminar puede ser PG o PG). Ambos pasos se pueden realizar en las mismas condiciones que en el paso A-2.

Cuando R^5 del intermedio I o I' es R^{f1} o R^{f2}, el intermedio I-3 o I-4 se puede producir realizando el paso F-2, seguido de los pasos F-3 a F-5.

El paso F-3 es un paso de sintetizar el compuesto 3f-1 a partir del intermedio I-1, o un paso de sintetizar el compuesto 3f-2 a partir del intermedio I-2. Ambos pasos se pueden realizar,

por ejemplo, haciendo reaccionar el intermedio I-1 o el intermedio I-2 con un agente nosilante (por ejemplo, cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo, etc.) y una base (por ejemplo, DIPEA, etc.) en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

El paso F-4 es un paso de sintetizar el compuesto 4f-1 a partir del compuesto 3f-1, o un paso de sintetizar el compuesto 4f-2 a partir del compuesto 3f-2. Ambos pasos se pueden realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto 3f-1 o el compuesto 3f-2 con un agente alquilante (por ejemplo, Yodometano, etc.) y una base (por ejemplo, carbonato de potasio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, DMF, etc.).

El paso F-5 es un paso de sintetizar el intermedio I-3 a partir del compuesto 4f-1, o un paso de sintetizar el intermedio I-4 a partir del compuesto 4f-2. Ambos pasos se pueden realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto 4f-1 o el compuesto 4f-2 con un tiol (por ejemplo, Isopropilbencenetiol, etc.) y una base (por ejemplo, carbonato de cesio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, una mezcla de solventes de THF y metanol, etc.).

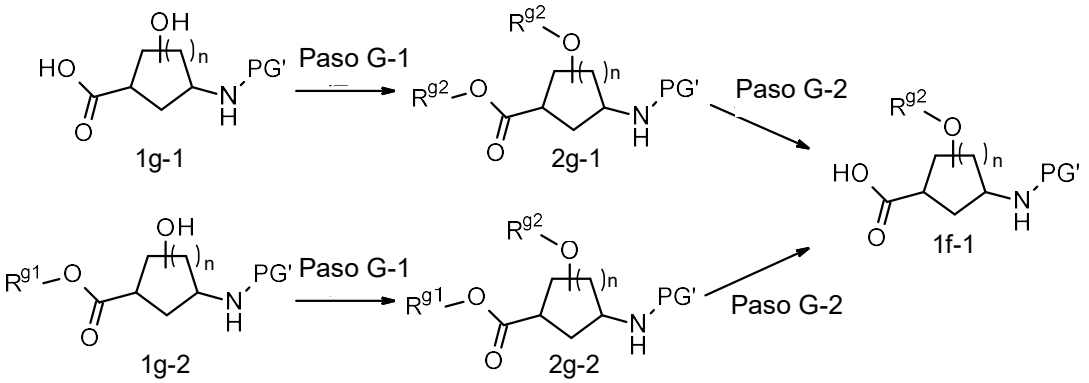
Cuando un grupo funcional que tiene un grupo protector está presente en R^3 o R^4, el grupo protector puede eliminarse al mismo tiempo que se realiza el paso F-2.

Los intermedios I-1 a I-4 también se pueden convertir en los compuestos deseados, que se pueden usar como intermedio I o un material de partida para otros pasos, si es necesario, combinando apropiadamente ambos pasos de (a) introducción de un grupo protector separado sobre el átomo de nitrógeno y (b) eliminación de un grupo protector innecesario. Estos pasos son reacciones de conversión generales de grupos protectores y se pueden realizar, por ejemplo, empleando el método descrito en los "Protective Groups in Organic Synthesis" antes mencionados.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1f) está representado por el siguiente compuesto 1f-1, se puede producir de acuerdo con el método G. Los materiales de partida son conocidos, o se producen usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo.

Método G

Fórmula 64



En el esquema, PG' es como se define arriba. R^{g1} es un grupo protector para un grupo carboxi (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo MOM, etc.). R^{g2} es un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, etc.) o un grupo protector para un grupo hidroxi (por ejemplo, MOM, etc.).

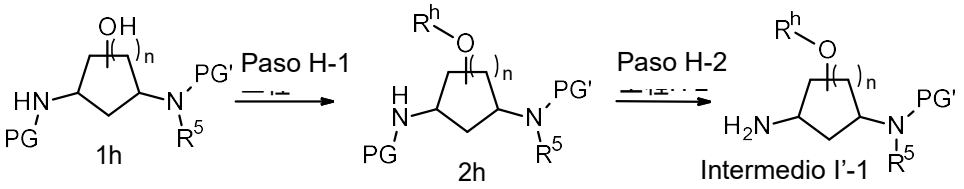
El paso G-1 se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1g-1 o el compuesto 1g-2 con un agente alquilante (por ejemplo, clorometil metil éter, etc.) y una base (por ejemplo, DIPEA, etc.) en presencia de un promotor de reacción (por ejemplo, yoduro de sodio, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, dimetoxietano, etc.), y luego calentar la mezcla. En este paso, se puede usar el compuesto 1g-1 o el compuesto 1g-2 como materia prima. Si bien las condiciones de reacción de este paso dependen del sustrato, este paso también se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1g-1 o el compuesto 1g-2 con un agente alquilante (por ejemplo, yodometano, etc.) en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, óxido de plata (I)) y un aditivo (por ejemplo, tamiz molecular, etc.), en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.), y luego calentar la mezcla. El paso de convertir el compuesto 1g-1 en el compuesto 2g-1 también se puede realizar en dos pasos: protección del grupo carboxi y protección del grupo hidroxi.

El paso G-2 es un paso de sintetizar el compuesto 1f-1 a partir del compuesto 2g-1 o el compuesto 2g-2. Este paso se puede realizar, por ejemplo, tratando el compuesto 2g-1 o el compuesto 2g-2 con una base (por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de sodio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de metanol y THF, etc.).

El intermedio I'-1 se puede producir de la siguiente manera (método H). La materia prima, el compuesto 1h se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el método F.

Método H

Fórmula 65



En el esquema, PG y PG' son como se definieron anteriormente. R^h es alquilo de C_{1-6}.

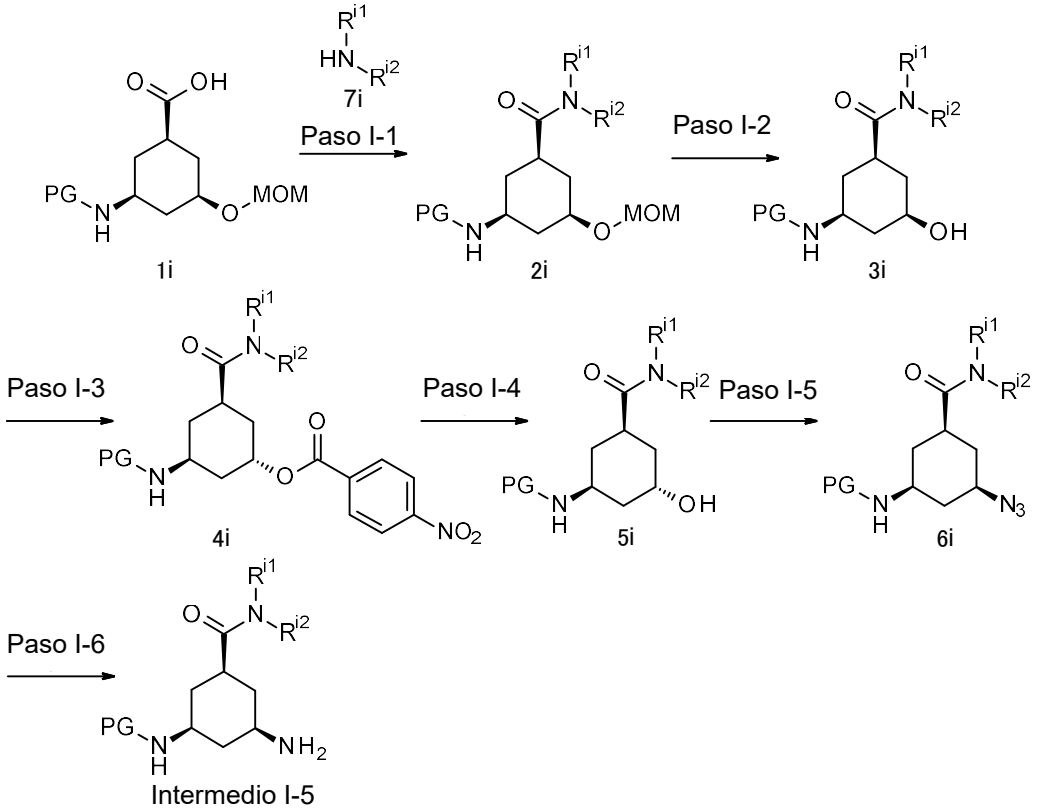
El paso H-1 se puede realizar de la misma manera que en el paso G-1.

El paso H-2 se puede realizar de la misma manera que en el paso A-2.

Cuando el intermedio I está representado por el siguiente compuesto I-5, también se puede producir como sigue (método I). La materia prima, el compuesto 1i, se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el método G.

Método I

Fórmula 66



En el esquema, R^{i1} y R^{i2} son cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-6}.

El paso I-1 es un paso para obtener el compuesto 2i a partir del compuesto 1i. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1i con el compuesto 7i en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, EDC, etc.), un catalizador (por ejemplo, HOBt, etc.) y una base (por ejemplo, trietilamina, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.)

El paso I-2 es un paso para obtener el compuesto 3i a partir del compuesto 2i. Este paso se puede realizar tratando el compuesto 2i con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, 1,4-dioxano, etc.).

El paso I-3 es un paso para obtener el compuesto 4i a partir del compuesto 3i. Esta reacción se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 3i con un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido 4-nitrobenzoico, etc.) en presencia de un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, etc.) y un compuesto de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo, etc.), en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

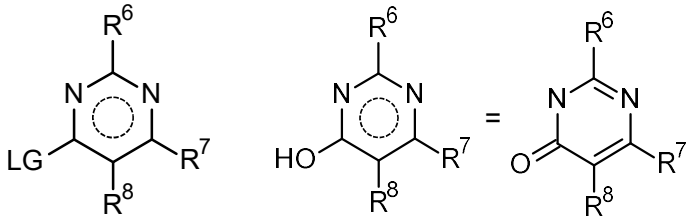
El paso I-4 es un paso para obtener el compuesto 5i a partir del compuesto 4i. Este paso se puede realizar tratando el compuesto 4i con una base (por ejemplo, carbonato de potasio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, etanol, etc.).

El paso I-5 es un paso para obtener el compuesto 6i a partir del compuesto 5i. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 5i con difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de un compuesto de azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

El paso I-6 es un paso para obtener el intermedio I-5 del compuesto 6i. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 6i con un agente reductor (por ejemplo, trifenilfosfina, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.), y luego tratando el resultante con agua y calentándolo.

A continuación, se describirán los métodos de producción de los intermedios II y II'. Los métodos de producción que se muestran a continuación son simplemente ejemplos y no deben interpretarse como limitados a estos.

Fórmula 67



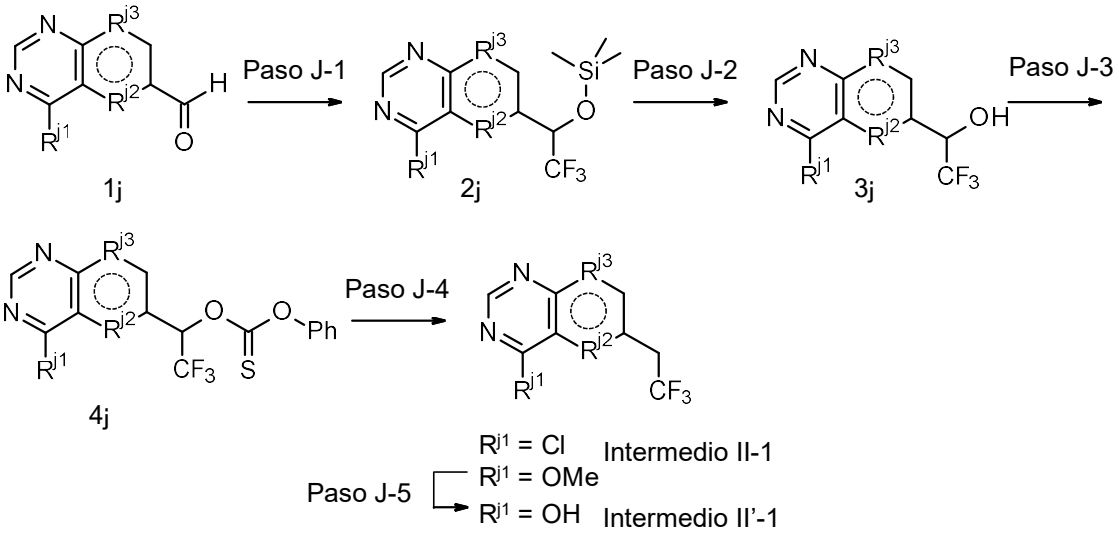
Intermedio II Intermedio II'

Los intermedios II y II' son conocidos o se producen usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen Nat. Chem. Biol. 2012, 8, 277-284., Cancer cell. 2015, 27, 589-602., J. Med. Chem. 2016, 59(3), 892-913., WO 2017//214367, WO 2016/195776, WO 2012/097013, J. Heterocyclic Chem. 2005, 42(4), 509-513., J. Med. Chem. 2001, 44(17), 2695-2700. y lo similar.

Cuando el intermedio II está representado por el siguiente compuesto II-1 o II'-1, también se puede producir de acuerdo con el siguiente método (método J). La materia prima, el compuesto 1j, es conocida o se produce usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen el documento WO 2004/007491.

Método J

Fórmula 68



En el esquema, R^{j1} es un átomo de cloro o un grupo metoxi. R^{j2} y R^{j3} son ambos

átomos de carbono, o R^{j2} es un átomo de azufre y R^{j3} es un enlace.

El paso J-1 es un paso para obtener el compuesto 2j a partir del compuesto 1j. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1j con (trifluorometil) trimetilsilano (reactivo de Ruppert) y un reactivo para que sea una fuente de iones fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

El paso J-2 es un paso para obtener el compuesto 3j a partir del compuesto 2j. Este paso se puede realizar tratando el compuesto 2j con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, tetrahidrofurano, etc.).

El paso J-3 es un paso para obtener el compuesto 4j a partir del compuesto 3j. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 3j con clorotionocarbonato de fenilo y una base (por ejemplo, TEA, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

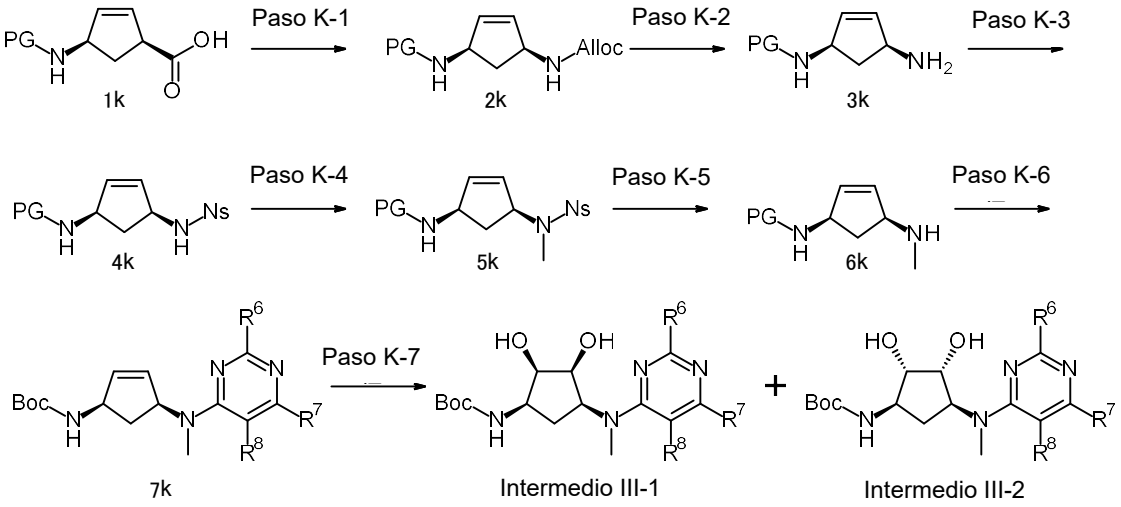
El paso J-4 es un paso para obtener el intermedio II-1 del compuesto 4j. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 4j con un agente reductor de radicales (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, etc.) y un iniciador de radicales (por ejemplo, azobis(isobutironitrilo), etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, tolueno, etc.).

El paso J-5 es un paso para obtener el intermedio II'-1 en el que R^{j1} es un grupo hidroxi del intermedio II-1 en el que R^{j1} es un grupo metoxi. Este paso se puede realizar tratando el intermedio II-1 en el que R^{j1} es un grupo metoxi con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

Cuando el intermedio III está representado por el siguiente compuesto III-1 o III-2, también se puede producir de acuerdo con el siguiente método (método K). La materia prima, el compuesto 1k, es conocida o se produce usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Ejemplos de documentos conocidos incluyen Eur. J. Org. Chem. 2013, 17, 3477-3493.

Método K

Fórmula 69



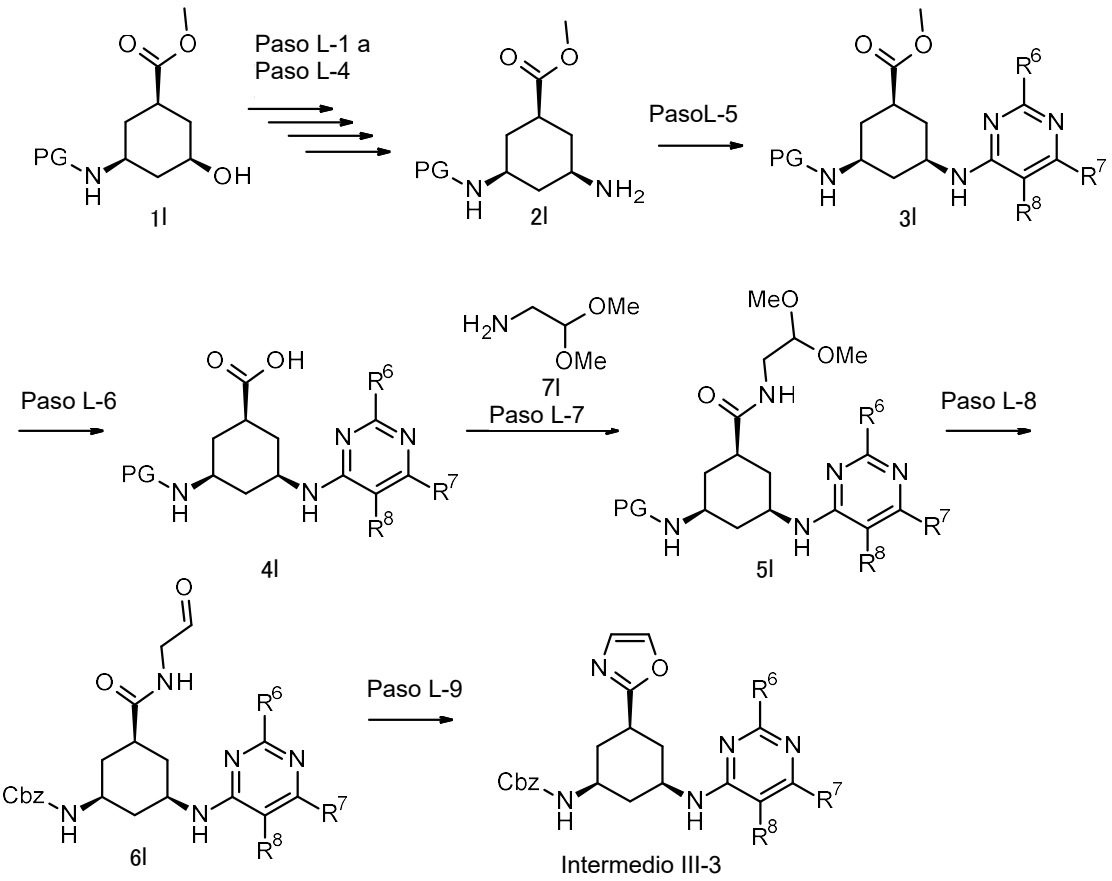
Los pasos K-1 a K-5 se pueden realizar de la misma manera que en los pasos F-1 a F-5, y el paso K-6 se puede realizar de la misma manera que en el paso A-1. En el procedimiento de purificación del paso K-6, también se pueden eliminar varios isómeros subproducidos en una serie de pasos utilizando una columna ópticamente activa como CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Co., Ltd.)- IA, IB, IC , ID y similares. Como solvente de desarrollo, se pueden utilizar n-hexano, etanol, alcohol isopropílico y similares.

El paso K-7 es un paso para obtener los intermedios III-1 y III-2 del compuesto 7k. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 7k con un catalizador (por ejemplo, tetraóxido de osmio, etc.) y un agente oxidante (por ejemplo, N-óxido de 4-metilmorfolina, etc.) en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, una mezcla solvente de acetona y agua, etc.).

Cuando el intermedio III está representado por el siguiente compuesto III-3, también se puede producir de acuerdo con el siguiente método (método L). La materia prima, el compuesto 1l, es conocida o se produce usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242-2252.

Método L

Fórmula 70



Los pasos L-1 al paso L-4 se pueden realizar de la misma manera que en los pasos I-3 a I-6, y el paso L-5 se puede realizar de la misma manera que en el paso A-1 y el paso L- 6 se puede realizar de la misma manera que en el paso G-2.

El paso L-7 es un paso para obtener el compuesto 5l a partir del compuesto 4l. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 4l con el compuesto 7l en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, COMU, etc.) y una base (por ejemplo, DIPEA, etc.), en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, DMF , etc.).

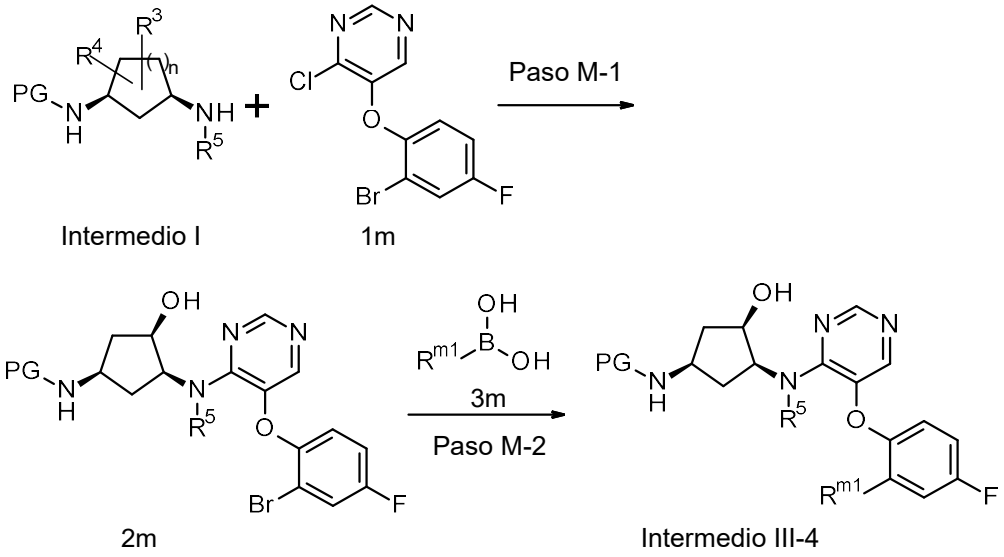
El paso L-8 es un paso para obtener el compuesto 6l a partir del compuesto 5l. Este paso se puede realizar tratando el compuesto 5l con un ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

El paso L-9 es un paso para obtener el intermedio III-3 a partir del compuesto 6l. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 6l con un compuesto de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, etc.), hexacloroetano y una base (por ejemplo, trietilamina, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

Cuando el intermedio III está representado por el siguiente compuesto III-4, puede producirse de acuerdo con el siguiente método (método M). El compuesto 1m se puede sintetizar de acuerdo con un método conocido (WO 2017//214367). El ácido borónico (3m) es un compuesto conocido, o se puede producir usando un compuesto conocido como material de partida, de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo.

Método M

Fórmula 71



En el esquema, R^{m1} es un grupo de anillo aromático.

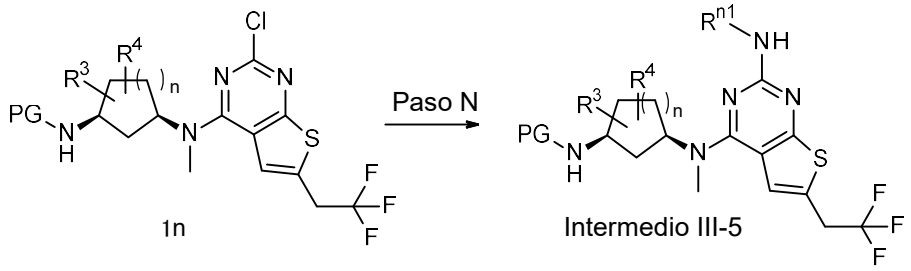
El paso M-1 es un paso para obtener el compuesto 2m del intermedio I y el compuesto 1m. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso A-1.

El paso M-2 es un paso para obtener el intermedio III-4 a partir del compuesto 2m. Este paso se puede realizar calentando el compuesto 2m usando un catalizador metálico (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, etc.) y una base (por ejemplo, carbonato de sodio, etc.), bajo una atmósfera de gas inerte, en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de dioxano y agua, etc.). En este paso, se puede utilizar un boronato en lugar del ácido borónico (3m).

Cuando el intermedio III está representado por el siguiente compuesto III-5, puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método (método N). El compuesto 1n se puede producir de la misma manera que en el paso A-1 del método A.

Método N

Fórmula 72



En el esquema, R^{n1} es un grupo alquilo de C_{1-6}, un grupo p-metoxibencilo o similar.

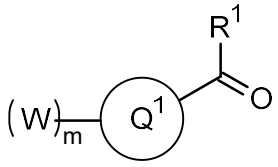
El paso N es un paso para obtener el intermedio III-5 a partir del compuesto 1n. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1n con una amina (por ejemplo, metilamina, para-metoxibencilamina, etc.) bajo calentamiento (deseablemente, calentando por encima del punto de ebullición del solvente usando un reactor de microondas, etc.) en un solvente inerte para el reacción (por ejemplo, butironitrilo, etc.).

A continuación, se describirán los métodos de producción del intermedio V. El intermedio V es conocido o se produce usando un compuesto conocido como material de partida de conformidad con un método conocido o un método análogo al mismo. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen Cancer cell. 2015, 27, 589-602, J. Med. Chem. 2016, 59 (3), 892-913, WO 2007/118041, WO 2014/164749 y similares.

Dado que el intermedio V tiene un grupo funcional representado por $R^1C(=O)$- (un grupo formilo o un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}) en el anillo Q^1, también puede derivarse de un precursor que tiene un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional grupo (en el caso de un grupo formilo, ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi y similares, y en el caso de un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6}, ejemplos del mismo incluyen un grupo acetilo, un grupo etanoilo y similares).

El intermedio V también se puede producir de acuerdo con el método O al método Y.

Fórmula 73

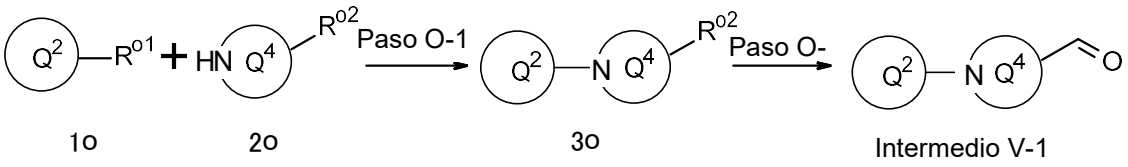


Intermedio V

El intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-1, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método O.

Método O

Fórmula 74



1o 2o 3o Intermedio V-1

En el esquema, R^{o1} es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un grupo trifluorometilsulfoniloxi. R^{o2} es un grupo funcional que se puede convertir fácilmente en un grupo formilo, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroxilmetilo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi, un grupo acetal y similares. El anillo Q^4 es un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (el heterociclo tiene opcionalmente sustituyente(s)), y los ejemplos del mismo incluyen un anillo de piperidina y similares.

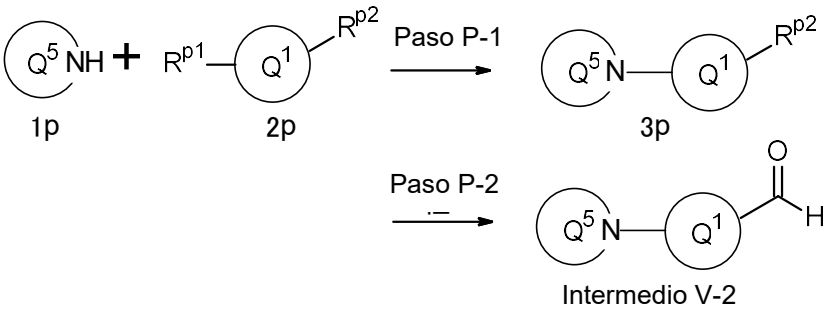
El paso O-1 es un paso para obtener el compuesto 3o a partir de los compuestos 1o y 2o. Este paso se puede realizar calentando los compuestos 1o y 2o bajo una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, una combinación de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, etc.) y una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio, trietilamina, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, tolueno, etc.).

El paso O-2 es un paso de conversión del compuesto 3o al intermedio V-1. Por ejemplo, cuando R^{o2} es un grupo hidroximetilo, se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 3o con un agente oxidante (clorocromato de piridinio, periodinano de Dess-Martin, óxido de manganeso (IV), etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, DMSO, etc.). Cuando R^{o2} es el otro grupo funcional (por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi, un grupo acetal, etc.), la conversión del grupo funcional en un grupo formilo se puede realizar de acuerdo con los métodos descritos en la "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", "Comprehensive Organic Transformations" etc., antes mencionadas.

Cuando el intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-2, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método P.

Método P

Fórmula 75



Intermedio V-2

En el esquema, R^{p1} es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un grupo trifluorometilsulfoniloxi. R^{p2} es un grupo funcional que se puede convertir fácilmente en un grupo formilo, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroxilmetilo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi, un grupo acetal y similares. El anillo Q^5 es un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (el heterociclo tiene opcionalmente sustituyente(s)), y los ejemplos del mismo incluyen un anillo de dihidroindol y similares.

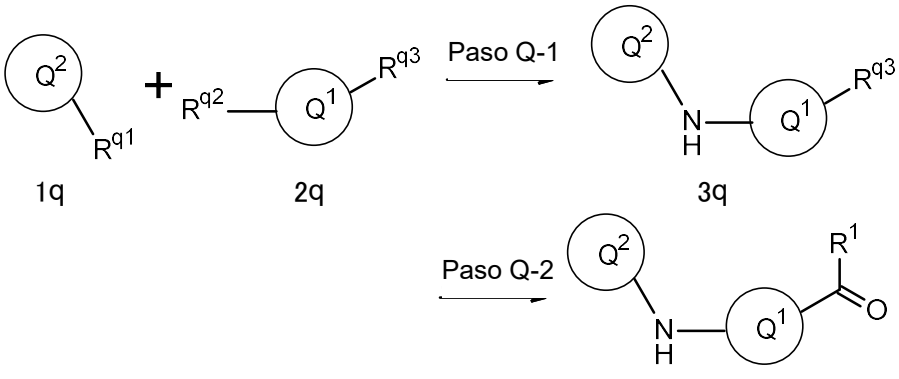
El paso P-1 es un paso para obtener el compuesto 3p a partir del compuesto 1p y el compuesto 2p. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso O-1.

El paso P-2 es un paso para obtener el intermedio V-2 del compuesto 3p. Por ejemplo, cuando R^{p2} es un grupo acetal, se puede realizar tratando el compuesto 3p con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

El intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-3, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método Q.

Método Q

Fórmula 76



Intermedio V-3

En el esquema, uno de R^{q1} y R^{q2} es un grupo amino, y el otro de R^{q1} y R^{q2} es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un grupo trifluorometilsulfoniloxi. R^{q3} es un grupo formilo o un grupo funcional que se puede convertir fácilmente en un grupo formilo, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroxilmetilo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi, un grupo acetal y similares.

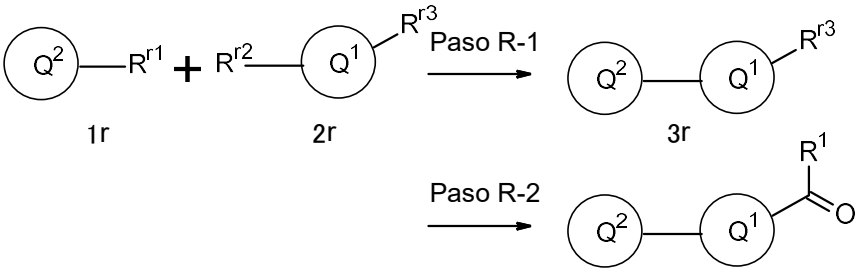
El paso Q-1 es un paso para obtener el compuesto 3q a partir del compuesto 1q y el compuesto 2q. Este paso se puede realizar calentando el compuesto 1q y el compuesto 2q bajo una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, una combinación de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) y terc-butilfosfina, o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), etc.) y una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de tolueno, dioxano y agua, un solvente mixto de dimetoxietano y agua, etc.).

El paso Q-2 es un paso para obtener el intermedio V-3 del compuesto 3q. Por ejemplo, cuando R^{q3} es un grupo acetal, se puede realizar tratando el compuesto 3q con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.). Cuando R^{q3} es un grupo formilo, este paso no es necesario.

El intermedio V está representado por el siguiente intermedio V-4, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método R.

Método R

Fórmula 77



Intermedio V-4

En el esquema, uno de R^{r1} y R^{r2} es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o un grupo trifluorometilsulfoniloxi, y el otro de R^{r1} y R^{r2} es un grupo borono, un grupo dialcoxiboranilo (por ejemplo, un grupo dimetoxiboranilo, etc.), un grupo dioxaborolanilo (un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, etc.) y similares. R^{r3} es un grupo formilo o un grupo funcional que se puede convertir fácilmente en un grupo formilo, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo hidroxilmetilo, un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, un grupo carboxi, un grupo acetal y similares.

El paso R-1 es un paso para obtener el compuesto 3r a partir del compuesto 1r y el

compuesto 2r. Este paso se puede realizar calentando el compuesto 1r y el compuesto 2r bajo una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, una combinación de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y terc-butilfosfina, o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), etc.) y una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, fosfato tripotásico, etc.), en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de tolueno, dioxano y agua, un solvente mixto de dimetoxietano y agua, etc.).

El paso R-2 es un paso para obtener el intermedio V-4 del compuesto 3r. Por ejemplo, cuando R^{r3} es un grupo alcoxicarbonilo de C_{1-6}, este paso se puede realizar de acuerdo con el método V siguiente. Cuando R^{r3} es un grupo formilo, este paso no es necesario.

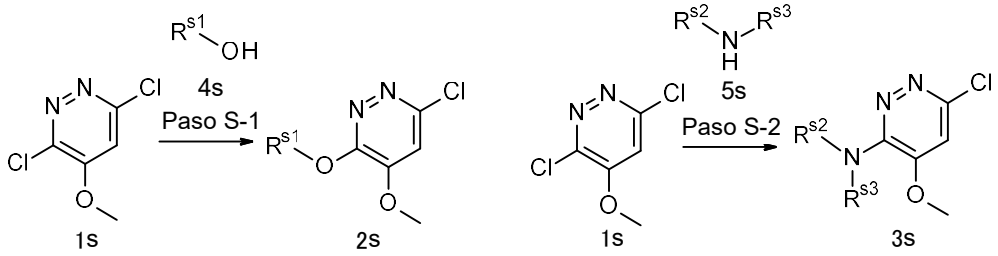
Los compuestos de materia prima usados en el método O al método R son conocidos, o se producen usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Los ejemplos de documentos conocidos incluyen WO 2014/078813, Synlett. 2015, 26(7), 953-959, J. Med. Chem. 2014, 57(19), 8086-8098, Eur. J. Inorg. Chem. 2015, 28, 4666-4677, WO 2004/108690, WO 2015/0291572, WO 2010/141796, WO 2013/093849, J. Med. Chem. 2014, 57(19), 8086-8098, J. Org. Chem. 2014, 79, 10311-10322, WO 2011/109267, WO 2007/013673, Tetrahedron. 2015, 71(49), 9240-9244, "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", 2a edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989 y lo similar.

El compuesto 1r también se puede producir de acuerdo con el siguiente método S o método T.

Cuando el compuesto 1r está representado por los siguientes compuestos 2 o 3, puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método S.

Método S

Fórmula 78



En el esquema, R^{s1}, R^{s2} y R^{s3} son cada uno independientemente un grupo alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, etc.), un grupo de anillo aromático (por ejemplo, grupo piridilo, etc.) que contiene opcionalmente heteroátomo(s), o un grupo heterocíclico saturado (por ejemplo, grupo piperidinilo, etc.) y similares, o R^{s2} y R^{s3} se toman opcionalmente junto con el

átomo de nitrógeno al que están unidos R^{s2} y R^{s3} para formar un anillo.

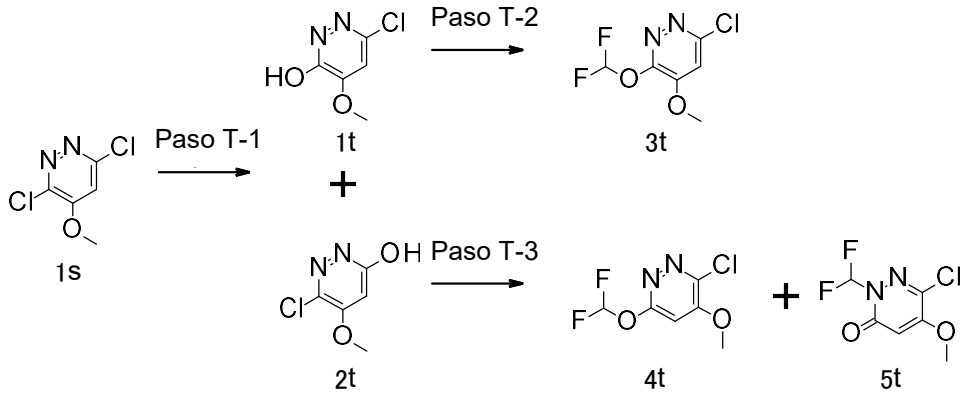
El paso S-1 es un paso para obtener el compuesto 2s a partir del compuesto 1s. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1 con el compuesto 4 en presencia de una base (por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de potasio, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, tolueno, DMF, etc.).

El paso S-2 es un paso para obtener el compuesto 3s a partir del compuesto 1s. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1 con el compuesto 5 en presencia de una base (por ejemplo, diisopropilamina, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

Cuando el compuesto 1r está representado por cualquiera de los siguientes compuestos 3t a 5t, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método T.

Método T

Fórmula 79



El paso T-1 es un paso para obtener el compuesto 1t y el compuesto 2t a partir del compuesto 1s. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1 con una base (por ejemplo, acetato de potasio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, un solvente mixto de ácido acético y agua, etc.) y luego calentando la mezcla. Los regioisómeros resultantes 1t y 2t pueden separarse entre sí, por ejemplo, utilizando la diferencia de solubilidad.

El paso T-2 es un paso para obtener el compuesto 3t a partir del compuesto 1t. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1t con una base (por ejemplo, Solución acuosa de hidróxido de potasio, etc.) y un agente difluorometilante (por ejemplo, ácido difluorometiltrifluorometanosulfónico, etc.), en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, acetonitrilo, etc.).

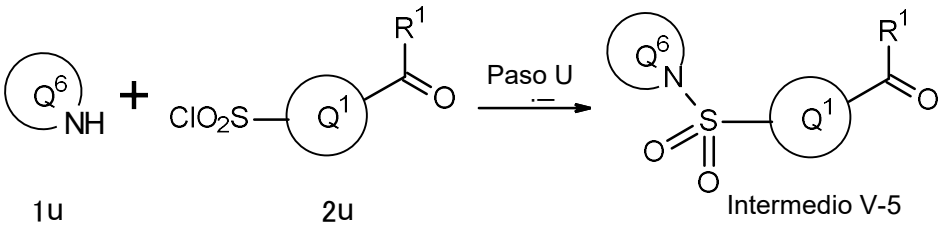
El paso T-3 es un paso para obtener los compuestos 4t y 5t del compuesto 2t. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso T-2. Los isómeros 4t y 5t resultantes

pueden separarse entre sí, por ejemplo, mediante un método que utiliza cromatografía en columna de gel de sílice y similares.

Cuando el intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-5, puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método (método U).

Método U

Fórmula 80



1u 2u Intermedio V-5

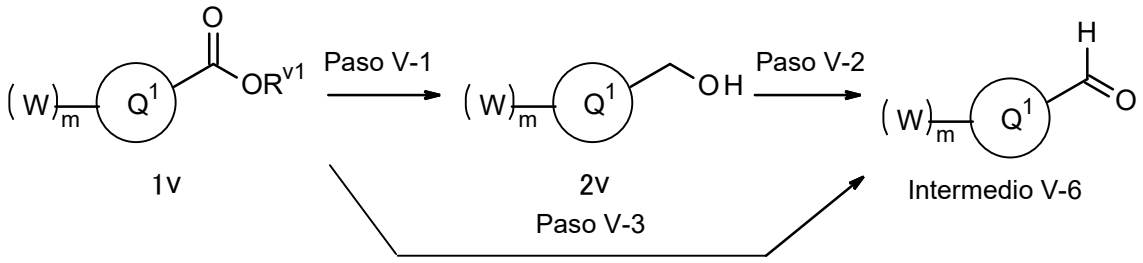
En el esquema, el anillo Q^6 es un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo (el heterociclo tiene opcionalmente sustituyente(s)), y los ejemplos del mismo incluyen un anillo de piperidina, un anillo de azepano y similares.

El paso U es un paso para obtener el intermedio V-5 a partir del compuesto 1u y el compuesto 2u. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1u y el compuesto 2u con una amina (por ejemplo, DIPEA, etc.) en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

Cuando el intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-6, también se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método (método V). El material de partida es conocido o se produce usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con un método conocido o un método análogo al mismo. Ejemplos de documentos conocidos incluyen WO 2014/114186, WO 2005/108399, J. Med. Chem. 2016, 59(18), 8233-8262, WO 2005/032488, Science.2016, 352(6291), 1304-1308, Bioorg. Med. Chem. Let. 2006, 16(19), 4987-4993, Helvetica Chimica Acta. 2007, 90(6), 1043-1068, Tetrahedron. 2015, 71(49), 9240-9244, "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", the 2a edición, ACADEMIC PRESS, INC., 1989, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y lo similar.

Método V

Fórmula 81



En el esquema, R^{v1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, etc.).

El paso V-1 es un paso para obtener el compuesto 2v a partir del compuesto 1v. Este paso se puede realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto 1v con un agente reductor (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, THF, etc.).

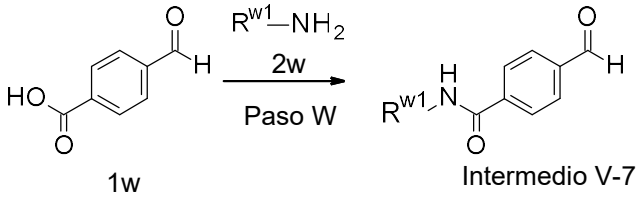
El paso V-2 es un paso para obtener el intermedio V-6 del compuesto 2v. Este paso se puede realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto 2v con un agente oxidante (por ejemplo, clorocromato de piridinio, periodinano de Dess-Martin, óxido de manganeso (IV), etc.) en un solvente inerte para la reacción (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, DMSO, etc.).

El paso V-3 es un paso para obtener el intermedio V-6 del compuesto 1v. Este paso se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto 1v con un agente reductor (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio, etc.) en un solvente inerte a la reacción (por ejemplo, diclorometano, etc.).

Cuando el intermedio V está representado por el siguiente compuesto V-7, puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con el método W.

Método W

Fórmula 82



En el esquema, R^{w1} es un grupo alquilo de C_{1-6} que tiene opcionalmente sustituyente(s) (por ejemplo, un grupo 3-(terc-butoxicarbonilamino) propilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilmetilo, etc.).

El paso W es un paso para obtener el intermedio V-7 a partir de los compuestos 1w y 2w. Este paso se puede realizar de la misma manera que en el paso I-1.

Cuando el intermedio V tiene un grupo funcional, el intermedio V también se puede usar después de convertir el grupo funcional en un grupo funcional deseado mediante un método conocido. Ejemplos de métodos conocidos incluyen los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", "Comprehensive Organic Transformations" y "Protective Groups in Organic Synthesis (5a edición, 2014)", y los métodos descritos en J. Med. Chem. 2014, 57(18), 7590-7599, Synlett. 2015, 26(7), 953-959, WO 2013/013503, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54(33), 9668-9672, Org. Lett. 2012, 14 (14), 3700-3703, WO 2017//100668 y similares, y se pueden realizar diversas reacciones tales como reducción de un grupo nitro, acroilación, sulfonilación, metilación, desprotección y similares.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene un grupo funcional, el grupo funcional también se puede convertir en un grupo funcional deseado mediante un método conocido. Por ejemplo, se puede realizar protección o desprotección, conversión o modificación de grupos funcionales y similares. Ejemplos de métodos conocidos incluyen los métodos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", "Comprehensive Organic Transformations" y "Protective Groups in Organic Synthesis (5a edición, 2014)", y los métodos descritos en J. Med. Chem. 2014, 57(18), 7590-7599, Angew. Chem. Int.Ed.2017, 56(21), 5886-5889 y lo similar.

El compuesto producido por el método mencionado anteriormente puede aislarse y purificarse mediante un método conocido, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, recristalización fraccionada, recristalización y similares.

La actividad inhibidora de la unión libre de células entre menina y MLL puede medirse empleando el método quimioluminiscente AlphaLISA (marca registrada, PerkinElmer) descrito en el siguiente ejemplo experimental 1. Alternativamente, como métodos generales para evaluar la interacción proteína-proteína, el método de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) en el que se detecta la transferencia de energía de fluorescencia desde una proteína de unión al donante que tiene fluorescencia de larga duración a una proteína de unión a un aceptor por FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia), el método de resonancia de plasmón superficial (SPR) y similares se pueden emplear.

La actividad inhibidora del crecimiento celular del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede examinarse empleando un método de ensayo inhibidor del crecimiento empleado convencionalmente por los expertos en la técnica. La actividad inhibidora del crecimiento celular puede examinarse, por ejemplo, como se describe en el siguiente ejemplo experimental 2, comparando el grado de crecimiento celular obtenido en presencia de un compuesto de prueba con el obtenido en ausencia del compuesto de prueba. El grado de

crecimiento se puede examinar, por ejemplo, usando un sistema de prueba para medir células vivas. Ejemplos de métodos para medir células vivas incluyen un ensayo de captación de [^{3}H]-timidina, un método BrdU y un ensayo MTT.

La actividad antitumoral in vivo puede examinarse mediante un método de prueba antitumoral empleado convencionalmente por los expertos en la técnica. Por ejemplo, como se describe en los siguientes ejemplos experimentales 3-1 a 3-4, se trasplantan varias células tumorales en un ratón, una rata o similar, y después de confirmar el injerto de las células trasplantadas, el compuesto de la presente invención se trasplanta por vía oral o administrado por vía intravenosa. Después de varios días o varias semanas, se compara el crecimiento tumoral en el grupo de no administración y el del grupo de administración del compuesto, de modo que se pueda confirmar la actividad antitumoral in vivo de conformidad con la presente invención.

El compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse junto con otros agentes antitumorales. Los ejemplos de los mismos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, componentes de plantas antitumorales, BRM (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos objetivo moleculares, otros agentes antitumorales y similares.

Más específicamente, los ejemplos del agente alquilante incluyen agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada, N-óxido de mostaza nitrogenada, clorambucil, etc.; agentes alquilantes basados en aziridina tales como carbocuona, tiotepa, etc.; agentes alquilantes basados en epóxido tales como dibromomanitol, dibromo dulcitol, etc.; agentes alquilantes basados en nitrosourea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptozocina, clorozotocina, ranimustina, etc.; y busulfán, tosilato de improsulfán, dacarbazina y similares.

Los ejemplos del antimetabolito incluyen antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, tioinosina, etc.; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina, enocitabina, etc.; antimetabolitos del ácido fólico tales como metotrexato, trimetrexato, etc.; y similares.

Los ejemplos del antibiótico antitumoral incluyen mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorrubicina, aclarbicina, doxorrubicina, idarubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorrubicina o epirrubicina, cromomicina A3 y actinomicina D y similares.

Los ejemplos del componente vegetal antitumoral incluyen alcaloides de la vinca tales como videsina, vincristina, vinblastina, etc.; taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, etc.; y epipodofilotoxinas como etopósido, tenipósido, etc.

Los ejemplos de BRM incluyen factor de necrosis tumoral, indometacina y similares.

Ejemplos de la hormona incluyen

hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinilestradiol, clormadinona,

mepitiostano, medroxiprogesterona y similares

Los ejemplos de vitamina incluyen vitamina C, vitamina A y similares.

Ejemplos de anticuerpo antitumoral y fármaco de molécula objetivo incluyen venetoclax, trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab, pidilizumab, atezolizumab, ramucirumab, imatinib mesylate, dasatinib, gefitinib, erlotinib, osimertinib, sunitinib, lapatinib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, pazopanib, palbociclib, panobinostat, sorafenib, crizotinib, vemurafenib, quizartinib, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, midostaurin, gilteritinib y similares.

Los ejemplos del otro agente antitumoral incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifen, letrozol, anastrozol, exemestano, citrato de toremifeno, fulvestrant, bicalutamida, flutamida, mitotano, leuprorelin, acetato de goserelin, camptotecina, ifosfamida, ciclofosfamida, melfalan, L-asparaginasa, aceglatona, esquizofilano, picibanil, procarbazina, pipobroman, neocarzinostatina, hidroxiurea, ubenimex, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, eribulin, tretinoin, krestina y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable, y puede administrarse como varias inyecciones tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, etc., o mediante varios métodos tales como administración oral, administración transdérmica, etc. El vehículo farmacéuticamente aceptable significa un material farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente, un diluyente, un aditivo, un solvente, etc.), que está involucrado en el transporte del compuesto de la presente invención o la composición que contiene el compuesto de la presente invención de un órgano a otro.

Una formulación que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo se prepara usando un aditivo usado en una formulación convencional, tal como un vehículo, un excipiente, etc. La administración del compuesto de la presente invención puede ser administración oral en forma de tableta, píldora, cápsula, gránulo, polvo, líquido o similar, o administración parenteral en forma de inyección (como inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.), un supositorio, un agente transdérmico, un agente nasal, un inhalante o similares. La dosis y el número de dosis del compuesto de la presente invención se determinan apropiadamente dependiendo de los casos individuales teniendo en cuenta los síntomas y la edad, el sexo o similares de un objetivo de administración. La dosis es normalmente de 0.001 mg/kg a 100 mg/kg por dosis para la administración oral a un adulto y normalmente de 0.0001 mg/kg a 10 mg/kg por dosis para la administración intravenosa a un adulto. El número de dosis suele ser de una a seis veces al día, o de una vez al día a una vez cada 7 días.

Una formulación sólida para administración oral de la presente invención puede ser una tableta, un polvo, un gránulo o similar. Tal formulación se puede producir mezclando una o más

sustancias activas con un excipiente inerte, lubricante, desintegrante, agente de ayuda a la disolución y similares, de acuerdo con un método convencional. El excipiente puede ser, por ejemplo, lactosa, manitol o glucosa. El lubricante puede ser, por ejemplo, estearato de magnesio. El desintegrante puede ser, por ejemplo, carboximetil almidón de sodio. Una tableta o píldora puede recubrirse con un recubrimiento de azúcar o un agente de recubrimiento entérico o soluble en el estómago si es necesario.

Una formulación líquida para administración oral puede ser una emulsión, líquido, suspensión, jarabe, elixir y similares farmacéuticamente aceptables. Dicha formulación contiene un solvente inerte generalmente utilizado (por ejemplo, agua purificada, etanol) y puede contener además un agente solubilizante, un agente humectante, un agente de suspensión, un edulcorante, un agente aromatizante, un aromático o un conservante.

Una inyección para administración parenteral puede ser un líquido, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa aséptica. Un solvente acuoso para inyección puede ser, por ejemplo, agua destilada o una solución salina normal. Un solvente no acuoso para inyección puede ser, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, alcoholes como etanol o polisorbato 80 (nombre de la farmacopea). Dicha formulación puede contener además un agente de tonicidad, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador o un agente de ayuda a la disolución. Una formulación de este tipo se puede esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclando con un bactericida o exposición a radiación. Alternativamente, también se puede utilizar como formulación una composición obtenida disolviendo o suspendiendo una composición sólida aséptica en agua aséptica o un solvente para inyección antes de su uso.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos de referencia y los ejemplos, pero el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos, y estos ejemplos no se interpretan de forma restrictiva en ningún sentido. Además, los reactivos, solventes y materiales de partida utilizados en este documento están fácilmente disponibles en fuentes comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario.

El espectro de resonancia magnética nuclear de protones (^{1}H-RMN) se midió usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 400 MHz fabricado por JEOL, o un espectrómetro de resonancia magnética nuclear de 400 MHz fabricado por Varian. Los datos espectrales indican picos significativos, que muestran los cambios químicos (que se muestran como ppm relativas (δ) de un pico de tetrametilsilano), el número de protones y la multiplicidad de división de picos (que se muestran como s: singlete; d: doblete ; t: triplete; q: cuarteto; quint: quinteto; m:

multiplete; br: ancho; br s: singlete ancho, etc.), y además, si se especifica, el valor J de la constante de acoplamiento (unidad: Hz).

El espectro de masas (EM m/z) se midió usando un método de ionización por electropulverización (ESI) o un método de ionización química a presión atmosférica (APCI). Los datos espectrales de masas se mostraron con respecto al pico de ionización máximo (correspondiente al pico de absorción de UV máximo en casi todos los casos) obtenido después de pasar por una columna de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (Agilent System; columna: Develosil Combi-RP-5, 2.0 x 50 mm, Cadenza CD-C18, 3.0 x 75 mm o ZORBAX SB-C18, 1.8 μm, 2.1 x 50 mm; solvente: Sistema acetonitrilo/agua que contiene ácido fórmico al 0.1%, o sistema acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético al 0.01%).

La cromatografía en columna de gel de sílice se realizó utilizando una columna empaquetada disponible comercialmente y un sistema de purificación preparativa automática (por ejemplo, SP1 fabricado por Biotage, EPCLC-W-Prep2XY fabricado por Yamazen, Purif-α2 fabricado por Shoko Science, etc.), y se describieron simplemente varios tipos de solventes utilizados para la fase móvil. La elución se realiza bajo observación mediante cromatografía en capa fina (TLC). Como una placa de TLC, se utilizó gel de sílice 60 F254 o 60 NH2 F254 fabricados por Merck, placa de gel de sílice NH2 60 F254 fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd. o CHROMATOREX NH TLC fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. Como un solvente de desarrollo se utilizó la fase móvil utilizada en la cromatografía en columna. Como un método de detección, se empleó un detector de UV o un reactivo de desarrollo de color. En los ejemplos de referencia y los ejemplos, el "gel de sílice amino" se refiere a gel de sílice cuya superficie está químicamente modificada por un grupo funcional que tiene un grupo amino (por ejemplo, Purif-Pack (marca registrada, Shoko Scientific)-EX, serie NH, etc.).

La cromatografía preparativa en capa fina (PTLC) se realizó utilizando una placa de gel de sílice 60 F_{254} fabricada por Merck, o una placa de gel de sílice 70 PF_{254} o una placa de gel de sílice NH_2 60 F_{254} fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., y varios tipos de solventes utilizados para la fase móvil se describieron simplemente.

La cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa) se realizó utilizando una columna de fase inversa (Develosil Combi-RP-5) fabricada por Nomura Chemical, y se utilizó acetonitrilo/agua que contenía ácido fórmico al 0.1% para la fase móvil.

La cantidad de solvente y la relación de solvente, el tiempo de conversión y el método de gradiente usados en estas cromatografías no se describen en este documento. Sin embargo, el método de purificación y/o separación aquí utilizado puede reproducirse mediante conocimientos y/o técnicas de síntesis química habituales.

En los ejemplos, el equipo y las condiciones de medición en la medición por difracción de rayos X de polvo son los siguientes:

Modelo: Rigaku Rint TTR-III

Portamuestras: portamuestras no reflectante

Cantidad de muestra: cantidad apropiada

Condiciones de generación de RAYOS X: 50 kV, 300 mA

Longitud de onda: 1.54 Å (rayos Cu-Kα)

Temperatura de medición: temperatura ambiente

Velocidad de escaneo: 20°/min

Intervalo de barrido: 2 hasta 40°

Ancho de muestreo: 0.02°

Procedimiento analítico: Se tomaron varios mg del compuesto de prueba con una espátula, se colocaron en un portamuestras no reflectante y se aplanaron con un papel para envolver medicamentos. A continuación, se analizó el patrón de picos en las condiciones anteriores.

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, los racematos, las sustancias ópticamente activas, los isómeros geométricos y las notaciones estéricas se describen de acuerdo con los siguientes criterios por conveniencia. (1) La notación estérica en la fórmula estructural se muestra usando una línea en forma de cuña (enlace hacia adelante fuera del plano de la página), una línea discontinua (enlace hacia atrás fuera del plano de la página), una línea sólida (enlace en el plano de la página) o una línea ondulada (enlace que no especifica la configuración). (2) Cuando se describe "racemato" junto con la fórmula estructural del compuesto, indica que el compuesto representado por la fórmula estructural es un racemato (una mezcla de igual cantidad con un enantiómero). Cuando se describe "mezcla diastereomérica" junto con la fórmula estructural del compuesto, indica que el compuesto representado por la fórmula estructural es una mezcla de diastereoisómeros (derivados de la configuración de enlaces indicada por la línea ondulada). Cuando se describe "mezcla cis-trans" junto con la fórmula estructural del compuesto, indica que el compuesto representado por la fórmula estructural es una mezcla de isómeros geométricos. Además, a menos que se especifique lo contrario en la fórmula estructural y el nombre del compuesto, indica que el compuesto representado por la fórmula estructural es un estereoisómero único (que incluye una sustancia ópticamente activa). (3) Cuando "(racémico)" se adjunta después del nombre del compuesto, indica que el compuesto indicado por el nombre del compuesto es un racémico (una mezcla de igual cantidad con un enantiómero). Cuando "(mezcla diastereomérica)" se adjunta después del nombre del compuesto, indica que el compuesto indicado por el nombre del compuesto es una mezcla de diastereoisómeros (derivado de la configuración del enlace indicado por la línea ondulada). Cuando se adjunta "(mezcla cis-trans)" después del nombre del compuesto, indica que el compuesto indicado por el nombre del compuesto es una mezcla de isómeros geométricos.

En los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos, las notaciones de "HCl" descritas junto con la fórmula estructural del compuesto y el "ácido clorhídrico" adjunto al nombre del

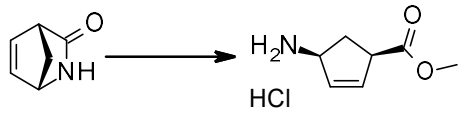
compuesto indican que el compuesto representado por la fórmula estructural o el compuesto indicado por el nombre del compuesto y el cloruro de hidrógeno puede formar el clorhidrato en varias proporciones, no necesariamente en una proporción de 1:1 (por ejemplo, incluyendo monoclorhidrato, diclorhidrato, triclorhidrato, etc.).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-1

[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo

Paso 1 clorhidrato de (1R,4S)-4-aminociclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo

Fórmula 83

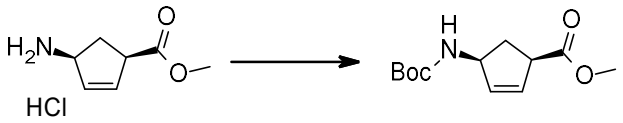


A una mezcla de (1S)-(+)-2-azabiciclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona (CAS: 130931-83-8) (98.6 g) y metanol (300 ml) se añadió cloruro de tionilo (CAS: 7719-09-7) (40 ml) durante 50 min a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo y se recogió por filtración para dar el compuesto del título (158 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.88-1.99 (1H, m), 2.48-2.62 (1H, m), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 5.84-5.90 (1H, m), 6.07-6.11 (1H, m), 8.20 (3H, br s).

Paso 2 (1R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo

Fórmula 84



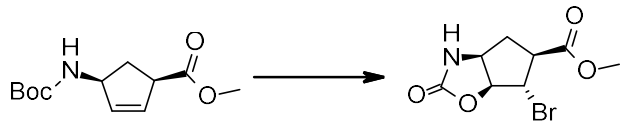
A una mezcla del compuesto (158 g) obtenido en el paso anterior 1, THF (700 ml) y agua (280 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (CAS: 24424-99-5) (194 g) y carbonato de sodio (CAS: 497-19-8) (104 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (214 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.82-1.91 (1H, m), 2.46-2.57 (1H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.75-4.84 (1H, m), 4.86-4.96 (1H, m), 5.84-5.91 (2H, m).

EM (m/z): 142 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 3 (3aS,5S,6S,6aS)-6-bromo-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[d][1,3]oxazol-5-carboxilato de metilo

Fórmula 85



A una mezcla del compuesto (214 g) obtenido en el paso anterior 2, THF (700 ml) y agua (70 ml) se añadió N-bromosuccinimida (CAS: 128-08-5) (174 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y acetato de etilo se añadió a la misma. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo/n-hexano, y el sólido se recolectó por filtración. El sólido obtenido se suspendió nuevamente en acetato de etilo/n-hexano, y se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (113 g) como un sólido. El filtrado se concentró bajo presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo/n-hexano, y el sólido se recolectó por filtración.

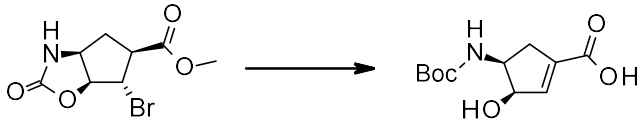
El sólido obtenido se suspendió nuevamente en acetato de etilo/n-hexano, y se recolectó por filtración. Acetato de etilo/n-hexano y agua se añadieron al sólido obtenido, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11.0 g) como un sólido. En total, el compuesto del título (124 g) se obtuvo como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.39-2.47 (1H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.42-4.45 (1H, m), 4.79 (1H, s), 5.16 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 5.95 (1H, br s).

EM (m/z): 264, 266 $(M+H)^+$.

Paso 4 Ácido (3R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiciclopent-1-eno-1-carboxílico

Fórmula 86



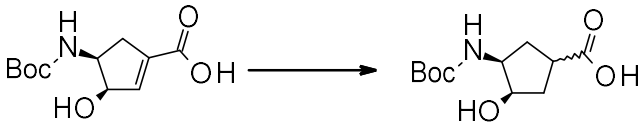
A una mezcla del compuesto (124 g) obtenido en el paso anterior 3, metanol (580 ml) y agua (580 ml) se añadió hidróxido de potasio (CAS: 1310-58-3) (106 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a 90°C durante 18 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, THF (180 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (CAS: 24424-99-5) (102 g) se añadieron a la misma a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 5N y ácido clorhídrico 2N a 0°C, y se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo/n-hexano, se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título. El filtrado se concentró, y el sólido obtenido se suspendió en acetato de etilo/n-hexano, se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título. En total, el compuesto del título (96.9 g) se obtuvo como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.39 (9H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 4.97-5.12 (1H, m), 6.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.53 (1H, br s).

EM (m/z): 242 $(M-H)^-$.

Paso 5 Ácido (3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico (mezcla de diastereómeros)

Fórmula 87



mezcla diastereomérica

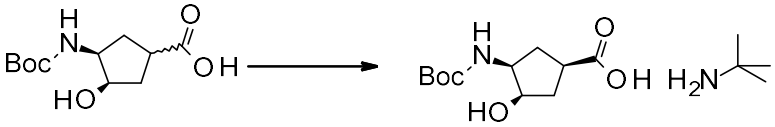
Una mezcla del compuesto (96.9 g) obtenido en el paso anterior 4, paladio sobre carbón húmedo al 10% (10.4 g) y metanol (780 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 7.5 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (105 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.38 (9H, s), 1.69-2.08 (4H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 3.84-3.99 (1H, m), 6.15-6.29 (1H, m).

EM (m/z) : 146 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 6 Sal 2-metilpropan-2-amina del ácido (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico

Fórmula 88



mezcla diastereomérica

Una mezcla del compuesto (105 g) obtenido en el paso anterior 5, terc-butilamina (42.5 ml), metanol (90 ml) y terc-butil metil éter (675 ml) se dejó reposar en el refrigerador durante 3 días. El sólido precipitado se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (108 g) como un sólido.

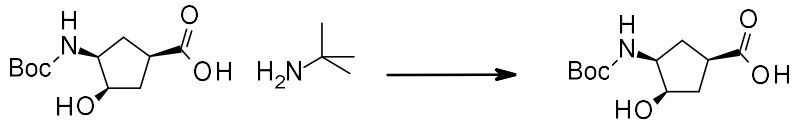
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.18 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.49-1.62 (1H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 7.9 Hz).

EM (m/z) : 146 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 7 Ácido (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-

carboxílico

Fórmula 89



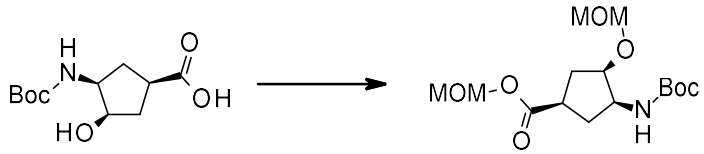
Una mezcla del compuesto (108 g) obtenido en el paso anterior 6 y agua (200 ml) a 0°C se ajustó a pH=3 con ácido clorhídrico 2N (150 ml). La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano/metanol=10/1, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (63.9 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.38 (9H, s), 1.70-1.84 (2H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 6.21 (1H, d, J = 7.9 Hz).

EM (m/z): 146 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 8 (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxilato de metoximetilo

Fórmula 90



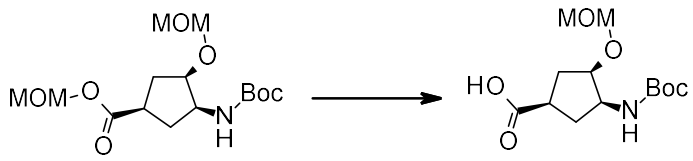
Una mezcla del compuesto (61.6 g) obtenido en el paso anterior 7, clorometil metil éter (CAS: 107-30-2) (56.7 ml), DIPEA (CAS: 7087-68-5) (262 ml), yoduro de sodio (75.2 g) y 1,2-dimetoxietano (1000 ml) se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, salmuera saturada y agua se añadieron a la misma, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (66.5 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.87-1.98 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.92-4.07 (2H, m), 4.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.09 (1H, d, J = 10.0 Hz), 5.24 (2H, s).

EM (m/z): 234 $(M\text{-}Boc+H)^+$.

Paso 9 Ácido (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxílico

Fórmula 91



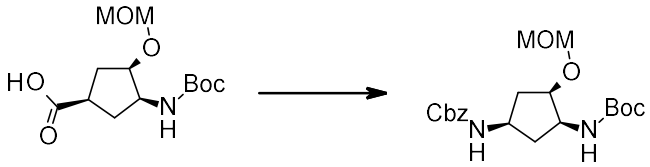
Una mezcla del compuesto (66.5 g) obtenido en el paso anterior 8, solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (400 ml), metanol (20 ml) y THF (580 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ácido clorhídrico 1N se añadió a la solución de reacción a 0°C, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (53.6 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.86-1.99 (1H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 2.26-2.38 (1H, m), 2.81-2.93 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.91-4.08 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.09 (1H, d, J = 6.7 Hz).

EM (m/z) : 288 $(M-H)^-$.

Paso 10 [(1R,3S,4R)-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 92



Una mezcla del compuesto (53.6 g) obtenido en el paso anterior 9, difenilfosforilo azida (DPPA) (CAS: 26386-88-9) (51.9 ml), TEA (CAS: 121-44-8) (33.4 ml) y tolueno (730 ml) se agitó a 90°C durante 30 min. Alcohol bencílico (38.3 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 90°C durante 2.5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura

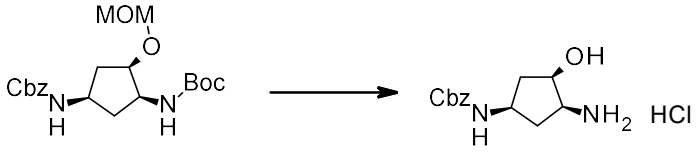
ambiente, agua se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (63.2 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35-1.50 (10H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 2.01-2.19 (1H, m), 2.47-2.63 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80-4.06 (2H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.97-5.19 (4H, m), 7.29-7.42 (5H, m).

EM (m/z): 295 $(M\text{-}Boc+H)^+$.

Paso 11 Clorhidrato de [(1R,3S,4R)-3-amino-4-hidroxiciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 93



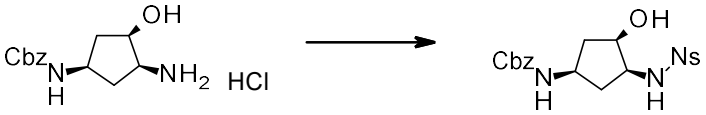
Una mezcla del compuesto (120 g) obtenido en el paso anterior 10, cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 420 ml) y metanol (420 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (87.2 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($DMSO\text{-}D_6$) δ: 1.51-1.70 (2H, m), 2.15-2.29 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.72-4.14 (3H, m), 5.01 (2H, s), 7.27-7.49 (5H, m), 8.00 (3H, s).

EM (m/z): 251 $(M+H)^+$.

Paso 12 {(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 94

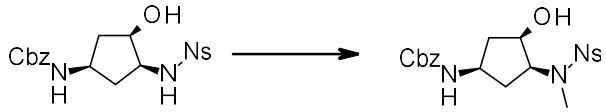


Una mezcla del compuesto (87.2 g) obtenido en el paso anterior 11, cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (74.5 g), DIPEA (159 ml) y diclorometano (1000 ml) se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Acetato de etilo se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (33.0 g) como un sólido. El filtrado se concentró, acetato de etilo se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (25.2 g) como un sólido. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (40.9 g) como un sólido. En total, el compuesto del título (99.1 g) se obtuvo como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.88 (2H, m), 2.08-2.34 (2H, m), 3.42 (1H, br s), 3.59-3.73 (1H, m), 3.86-4.09 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.29 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.00 (1H, br s), 7.29-7.51 (5H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 8.13-8.16 (1H, m).

Paso 13 {(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 95



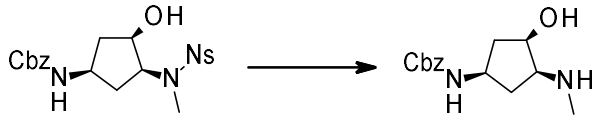
A una mezcla del compuesto (87.2 g) obtenido en el paso anterior 12 y DMF (630 ml) se añadieron carbonato de cesio (74.2 g) y yoduro de metilo (21.3 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Agua se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Acetato de etilo/n-hexano se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (80.9 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.60-1.69 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.98-3.11 (4H, m), 3.89-4.06 (2H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.26 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.61-7.76 (3H, m), 8.02-8.05 (1H, m).

EM (m/z): 450 $(M+H)^+$.

Paso 14 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 96



Una mezcla del compuesto (40.4 g) obtenido en el paso anterior 13, carbonato de cesio (52.7 g), 4-isopropilbencenotiol (16.8 ml), THF (140 ml) y metanol (140 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Gel de sílice amino se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol) para dar un aceite. Acetato de etilo/n-hexano se añadió a la misma, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (22.0 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28-1.39 (1H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 1.91-2.04 (1H, m), 2.33-2.48 (4H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.11-4.24 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.54 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.28-7.40 (5H, m).

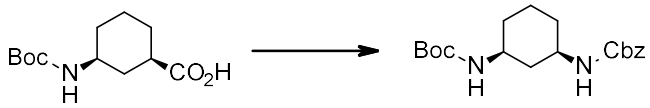
EM (m/z): 265 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-2

[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 (1R,3S)-ciclohexano-1,3-diilbiscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 97



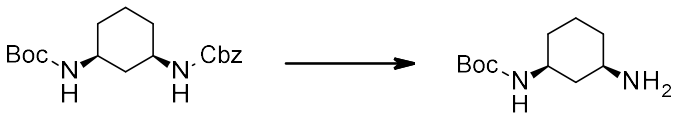
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el ácido (1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (CAS: 222530-34-9).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90-1.07 (3H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.72-1.81 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 4.58-4.64 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.28-7.72 (5H, m).

EM (m/z): 249 $(M-Boc+H)^+$.

Paso 2 [(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 98



El compuesto (12.37 g) obtenido en el paso anterior 1 se suspendió en etanol (120 ml), paladio sobre carbón húmedo al 10% (4.0 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador de paladio se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8.26 g) como un sólido. Esto se usó directamente en el siguiente paso.

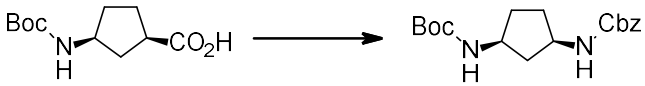
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.88-1.03 (3H, m), 1.28-1.39 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (2H, br s), 1.73-1.82 (2H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 3.48 (1H, br s), 4.57 (1H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-3

N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]-N-metil-2-nitrobenceno-1-sulfonamida

Paso 1 (1R,3S)-ciclopentano-1,3-diilbiscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 99

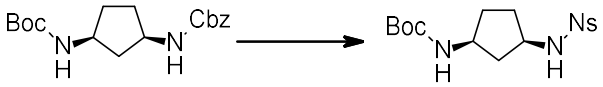


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el ácido (-)-(1R,3S)-N-BOC-3-aminociclopentanocarboxílico (CAS: 161660-94-2).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.20-1.30 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.43-1.50 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 3.69-3.81 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

Paso 2 {(1S,3R)-3-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 100

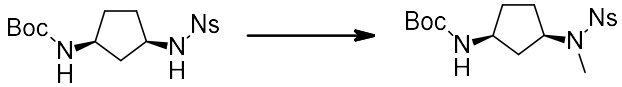


El compuesto (19.0 g) obtenido en el paso anterior 1 se suspendió en etanol (280 ml), paladio sobre carbón húmedo al 10% (2.5 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El paladio se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Diclorometano (230 ml) y DIPEA (14.8 ml) se añadieron a la misma, y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (12.6 g) se añadió a la misma con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, diclorometano y agua se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (12.77 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.48 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.81-1.99 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 4.60 (1H, br s), 5.61 (1H, br s), 7.73-7.78 (2H, m), 7.85-7.87 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m).

Paso 3 {(1S,3R)-3-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 101

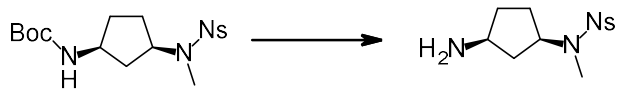


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.56-2.02 (3H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.81-3.89 (1H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 4.50 (1H, br s), 7.60-7.64 (1H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 8.00-8.04 (1H, m).

Paso 4 N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]-N-metil-2-nitrobenceno-1-sulfonamida

Fórmula 102



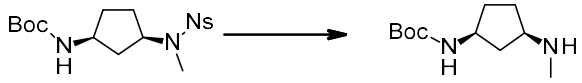
El compuesto (2.04 g) obtenido en el paso anterior 3 se disolvió en diclorometano (20 ml), cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 20 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida, diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (1.21 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.40 (4H, m), 1.73-1.86 (3H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.00-8.04 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-4

[(1S,3R)-3-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 103



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia A-3.

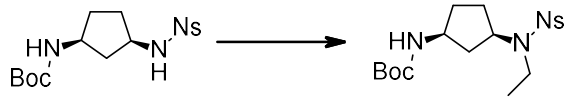
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.33-1.72 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.77-2.11 (3H, m), 2.38 (3H, s), 3.03-3.09 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 5.30 (1H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-5

[(1S,3R)-3-(etilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 {(1S,3R)-3-[etil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 104



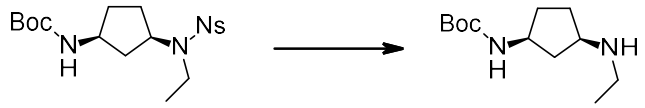
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1 excepto que el bromoetano (CAS: 74-96-4) se usó en lugar de yodometano, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.41-1.52 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 1.83-2.01 (2H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.54 (1H, br s), 7.59-7.63 (1H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.99-8.03 (1H, m).

EM (m/z): 314 $(M-Boc+H)^+$.

Paso 2 [(1S,3R)-3-(etilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 105



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.88 (1H, br s), 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30-1.36 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-2.09 (3H, m), 2.60 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.13-3.19 (1H, m), 4.01 (1H, br s), 5.27 (1H, br s).

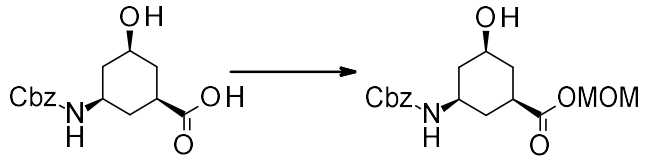
EM (m/z): 229 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-6

(1R,3S,5R)-3-amino-5-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxilato de bencilo (racemato)

Paso 1 (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metoximetilo (racemato)

Fórmula 106



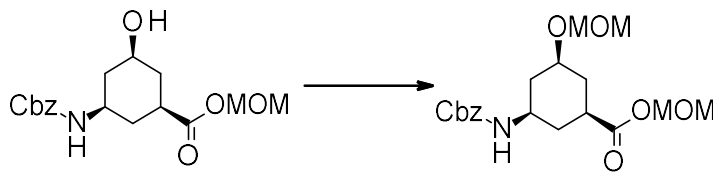
racemato racemato

Una mezcla del ácido (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (racemato) (11.4 g) sintetizado según el método descrito en una literatura (Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242-2252), DIPEA (20.4 ml) y diclorometano (390 ml) se enfrió con hielo, clorometil metil éter (3.08 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (11.8 g) como un aceite. El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

EM (m/z): 338 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxilato de metoximetilo (racemato)

Fórmula 107



racemato racemato

Una mezcla del compuesto (11.8 g) obtenido en el paso anterior 1, DIPEA (18.2 ml),

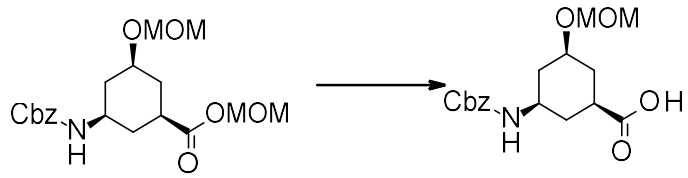
clorometil metil éter (3.4 ml) y diclorometano (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, clorometil metil éter (10.5 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7.88 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.48 (3H, m), 2.29-2.32 (3H, m), 2.44-2.47 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 4.66-4.68 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.32-7.35 (5H, m).

EM (m/z): 382 $(M+H)^+$.

Paso 3 Ácido (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxílico (racemato)

Fórmula 108



racemato racemato

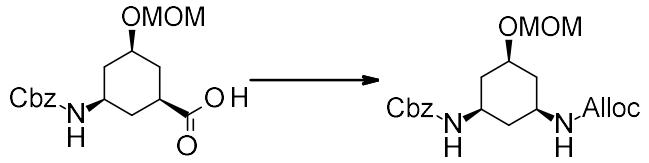
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto (7.88 g) obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.09-1.24 (3H, m), 1.94-2.11 (3H, m), 2.31-2.34 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.40-3.43 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.27-7.37 (5H, m), 11.88 (1H, br s).

EM (m/z): 338 $(M+H)^+$.

Paso 4 [(1R,3S,5S)-5-(metoximetoxi)ciclohexano-1,3-diil]biscarbamato prop-2-en-1-ilo de bencilo (racemato)

Fórmula 109



racemato racemato

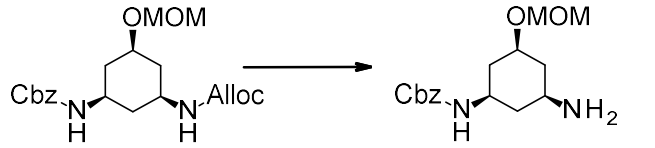
Una mezcla del compuesto (6.65 g) obtenido en el paso anterior 3, difenilfosforil azida (5.52 ml), TEA (3.57 ml) y tolueno (98.6 ml) se agitó a 90°C durante 30 min. Alcohol alílico (1.40 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6.2 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.03-1.27 (3H, m), 2.18-2.28 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.62-3.66 (3H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.67-4.75 (4H, m), 5.09 (2H, s), 5.20-5.28 (2H, m), 5.87-5.93 (1H, m), 7.30-7.33 (5H, m).

EM (m/z): 393 $(M+H)^+$.

Paso 5 (1R,3S,5R)-3-amino-5-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxilato de bencilo (racemato)

Fórmula 110



racemato racemato

Una mezcla del compuesto (335 mg) obtenido en el paso anterior 4, diclorometano (8 ml), pirrolidina (0.177 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (93 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.93-0.95 (1H, m), 1.07-1.13 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.29-

2.32 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.57-3.62 (2H, m), 4.61-4.65 (3H, m), 5.10 (2H, s), 7.28-7.32 (5H, m).

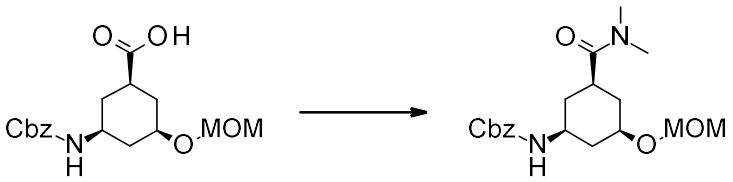
EM (m/z): 309 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-7

[(1S,3R,5S)-3-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Paso 1 [(1S,3R,5R)-3-(dimetilcarbamoil)-5-(metoximetoxi)ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 111



racemato racemato

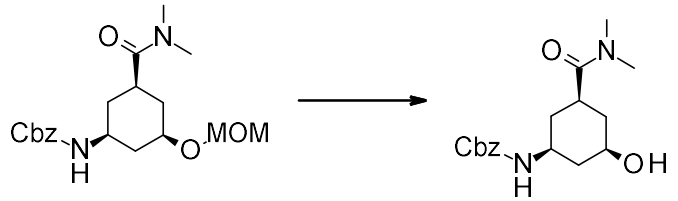
A una mezcla del compuesto (1.59 g) obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia A-6 y diclorometano (15 ml) se añadieron clorhidrato de dimetilamina (CAS: 506-59-2) (0.48 g), HOBt anhidro (CAS: 123333-53-9) (0.77 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS: 1892-57-5) (1.10 g) y TEA (1.31 ml) a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. Acetato de etilo (30 ml) se añadió a esta solución de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml), solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (1.65 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21 (1H, q, J = 11.7 Hz), 1.36 (1H, q, J = 12.5 Hz), 1.51 (1H, q J = 12.5 Hz), 2.02 (2H, t, J = 14.0 Hz), 2.35-2.36 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 4.67-4.71 (2H, m), 4.74-4.76 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.33-7.41 (5H, m).

EM (m/z): 365 $(M+H)^+$.

Paso 2 [(1S,3R,5R)-3-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 112



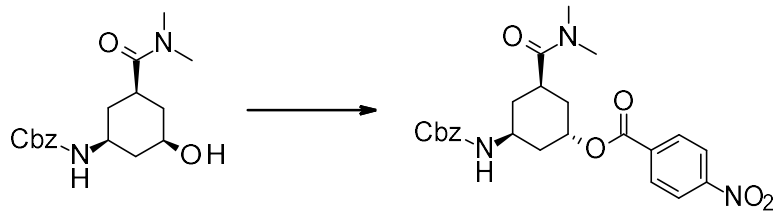
racemato racemato

A una mezcla del compuesto (1.65 g) obtenido en el paso anterior 1 y 1,4-dioxano (5 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 5.66 ml) a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml) se añadieron a la misma. Esta mezcla se lavó dos veces con agua (10 ml), y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y salmuera saturada (20 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (1.12 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.46 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.52-1.61 (1H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 2.29-2.30 (2H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.69-3.72 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.10 (2H, s), 7.34-7.39 (5H, m).

Paso 3 (1S,3S,5R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexilo 4-nitrobenzoato (racemato)

Fórmula 113



racemato r racemato

A una mezcla del compuesto (1.06 g) obtenido en el paso anterior 2, ácido 4-nitrobenzoico (CAS: 62-23-7) (0.66 g), trifenilfosfina (CAS: 14264-16-5) (pureza del 97%, 1.04 g) y THF (15 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno) (CAS: 2446-83-

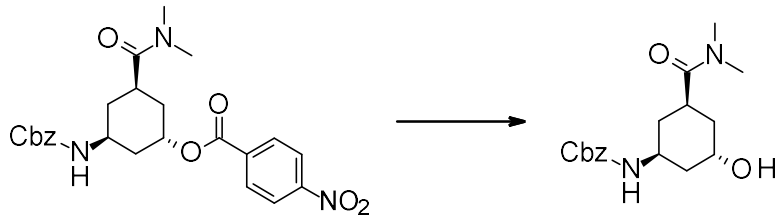
5) (2.1 ml) con enfriamiento con hielo. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y salmuera saturada (20 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (1.55 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53-1.58 (2H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.10-2.11 (1H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.09-3.17 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.87-4.89 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.37-7.38 (5H, m), 8.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.34 (2H, d, J = 8.8 Hz).

EM (m/z): 470 $(M+H)^+$.

Paso 4 [(1S,3R,5S)-3-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxiciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 114



racemato racemato

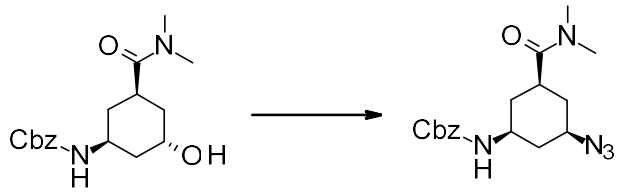
A una mezcla del compuesto (1.55 g) obtenido en el paso anterior 3 y etanol (22 ml) se añadió carbonato de potasio (CAS: 584-08-7) (1.37 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), acetato de etilo (20 ml) y salmuera saturada (20 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.710 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.36-1.44 (1H, m), 1.44-1.50 (1H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.06-2.10 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.22-3.26 (1H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 4.32 (1H, s), 4.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.10 (2H, s), 7.34-7.37 (5H, m).

EM (m/z): 321 $(M+H)^+$.

Paso 5 [(1S,3R,5R)-3-azido-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 115



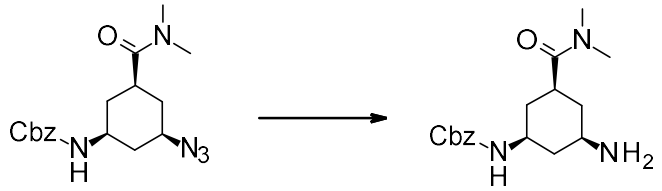
A una mezcla del compuesto (0.513 g) obtenido en el paso anterior 4, trifenilfosfina (CAS: 14264-16-5) (0.752 g), difenilfosforil azida (0.412 ml) y THF (15 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno) (1.50 ml) con enfriamiento con hielo. Esta solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. Acetato de etilo (30 ml) se añadió a esta solución de reacción, y la mezcla se lavó dos veces con salmuera saturada (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.553 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.27 (1H, m), 1.39 (1H, q, J = 12.2 Hz), 1.57 (1H, q, J = 12.5 Hz), 1.99-2.02 (2H, m), 2.33-2.35 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.38-3.44 (1H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.33-7.38 (5H, m).

EM (m/z): 346 $(M+H)^+$.

Paso 6 [(1S,3R,5S)-3-amino-5-(dimetilcarbamoil)ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 116



A una mezcla del compuesto (0.553 g) obtenido en el paso anterior 5 y THF (15 ml) se añadió trifenilfosfina (CAS: 14264-16-5) (0.840 g) con enfriamiento con hielo. Esta solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. Agua (10 ml) se añadió a esta solución de reacción, y la mezcla se dejó reposar durante 19 horas, se calentó a 85°C, y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Etanol (20 ml) se añadió al residuo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Estas operaciones de concentración se llevaron a cabo tres veces para dar el compuesto del título en bruto (0.511 g) como un aceite. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación.

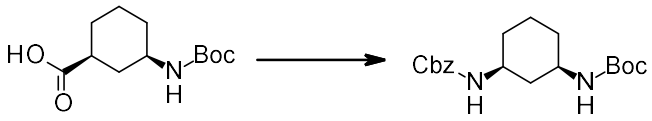
EM (m/z): 320 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-8

Clorhidrato de [(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamato de bencilo

Paso 1 (1R,3S)-ciclohexano-1,3-diilbiscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 117



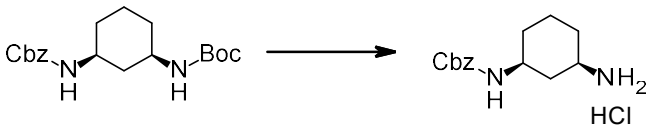
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexano-1-carboxílico (CAS: 222530-34-9).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.05-0.87 (3H, m), 1.47-1.33 (10H, m), 1.82-1.73 (1H, m), 2.04-1.91 (2H, m), 2.33-2.25 (1H, m), 3.66-3.38 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 5.08 (2H, br s),

7.40-7.28 (5H, m).

Paso 2 clorhidrato de[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamato de bencilo

Fórmula 118



El compuesto (1.90 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 54.5 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a lavado de suspensión con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1.54 g) como un sólido.

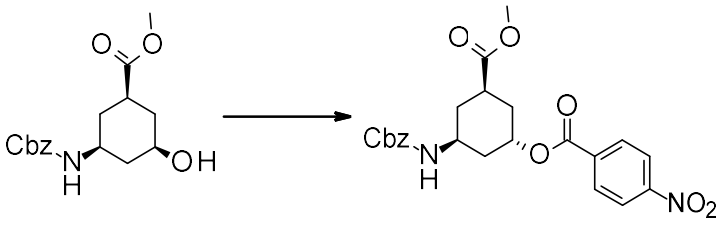
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.97-1.37 (4H, m), 1.68-1.90 (3H, m), 2.09 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.96-3.12 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.29-7.42 (5H, m), 7.99 (3H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-9

(1S,3R,5S)-3-amino-5-{[(benciloxi)carbonil]amino}ciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Paso 1 4-nitrobenzoato de (1S,3S,5R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-(metoxicarbonil)ciclohexilo (racemato)

Fórmula 119

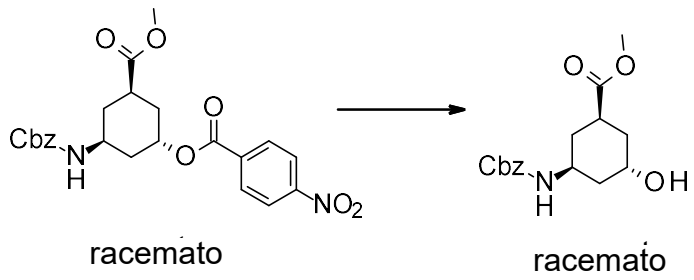


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia A-7, usando (1R,3S,5R)-3-(benciloxicarbonilamino)-5-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo (racemato) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (Bioorg. Med. Chem., 2006, 14, 2242-2252).

EM (m/z): 457 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3S,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Fórmula 120



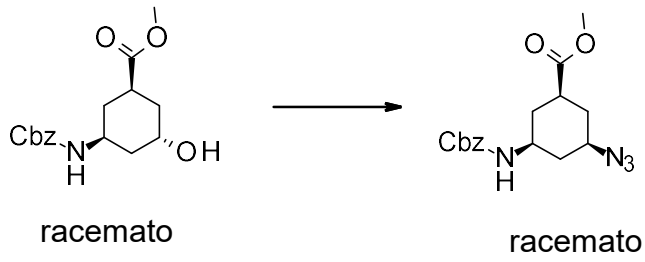
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 del ejemplo de referencia A-7, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.24-1.39 (2H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.86-3.02 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.94-4.08 (1H, m), 4.26-4.33 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m).

EM (m/z): 308 $(M+H)^+$.

Paso 3 (1R,3R,5S)-3-azido-5-{[(benciloxi)carbonil]amino}ciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Fórmula 121

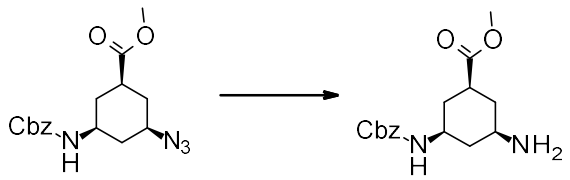


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 5 del ejemplo de referencia A-7, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

EM (m/z): 333 $(M+H)^+$.

Paso 4 (1S,3R,5S)-3-amino-5-{[(benciloxi)carbonil]amino}ciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Fórmula 122



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 6 del ejemplo de referencia A-7, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90-1.79 (5H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.63-4.75 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m).

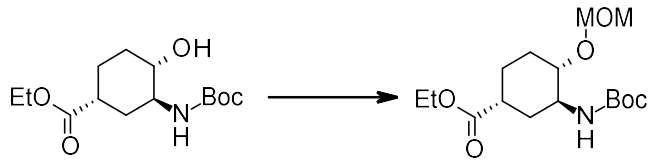
EM (m/z): 307 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-10

[(1S,2S,5S)-5-amino-2-metoxiciclohexil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo

Fórmula 123

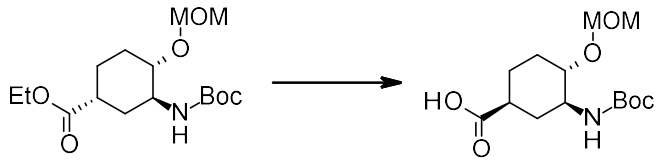


Una mezcla de(1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (13.84 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (Tetrahedron 2017, 73, 1381-1388), dimetoxietano (155 ml), yoduro de sodio (CAS: 7681-82-5) (6.97 g), clorometil metil éter (10.5 ml) y DIPEA (49 ml) se calentó bajo reflujo a 105°C durante 2 horas. Salmuera saturada y agua se añadieron a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (14.43 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (9H, s), 1.57-1.78 (4H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.51-3.59 (1H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.60 (1H, br s), 4.66 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz).

Paso 2 ácido (1S,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclohexano-1-carboxílico

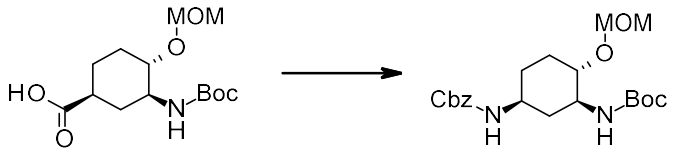
Fórmula 124



El compuesto (14.43 g) sintetizado en el paso anterior 1 se disolvió en etanol (150 ml), etóxido de sodio (CAS: 141-52-6) (concentración 20%, solución de etanol, 24 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 50°C durante 40 horas. Solución de etanol de ácido clorhídrico 1N (CAS: 7647-01-0) (61 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo). El residuo obtenido se suspendió en n-hexano/acetato de etilo, y el sólido se recolectó por filtración para dar una mezcla (4.11 g) que contiene el compuesto del título como un sólido.

Paso 3 [(1S,3S,4S)-4-(metoximetoxi)ciclohexano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 125



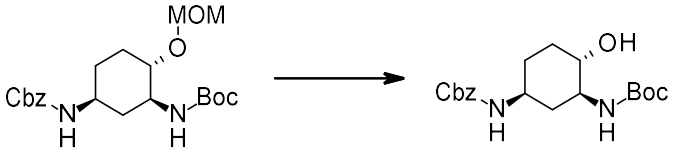
Una mezcla del compuesto (4.11 g) obtenido en el paso anterior 2, 1,4-dioxano (66 ml), difenilfosforil azida (CAS: 26386-88-9) (3.5 ml) y TEA (2.5 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas. Entonces, alcohol bencílico (CAS: 100-51-6) (2.2 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas. Salmuera saturada y agua se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla

se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.64 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ : 1.08-1.25 (2H, m), 1.40-1.46 (1H, m), 1.43 (9H, s), 2.00-2.13 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.53-3.66 (1H, m), 4.59 (1H, br s), 4.60 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.74 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m).

Paso 4 [(1S,3S,4S)-4-hidroxiciclohexano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 126

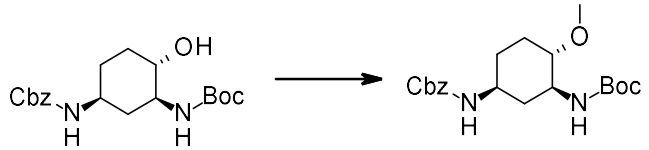


El compuesto (0.595 g) obtenido en el paso anterior 3 se disolvió en 1,4-dioxano (18 ml), cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 36 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Entonces, el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó. Una solución de THF (10 ml), TEA (0.57 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (CAS: 24424-99-5) (0.418 g) en THF (6.0 ml) se añadió al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.403 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.06-1.24 (2H, m), 1.37-1.49 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.96-2.10 (2H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 3.26-3.50 (3H, m), 3.53-3.68 (1H, m), 4.53 (1H, br s), 4.59 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.08 (2H, s), 7.30-7.39 (5H, m).

Paso 5 [(1S,3S,4S)-4-metoxiciclohexano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 127



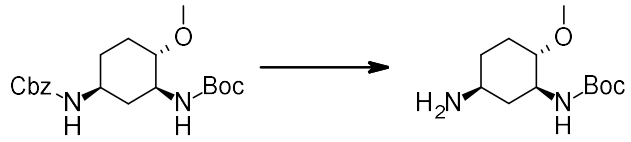
Una mezcla del compuesto (0.350 g) obtenido en el paso anterior 4, diclorometano (14 ml), óxido de plata(I) (CAS: 20667-12-3) (0.677 g), tamices moleculares 3A (CAS: 308080-99-1) (0.460 g, usado después de secarse bajo presión reducida a 180°C durante 2 horas) y yoduro de metilo (CAS: 74-88-4) (1.2 ml) se agitó vigorosamente a 45°C durante 9 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.269 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.08-1.38 (3H, m), 1.44 (9H, s), 2.03-2.20 (2H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.94-3.07 (1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.52-3.66 (1H, m), 4.50-4.67 (2H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.39 (5H, m).

EM (m/z): 279 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 6 [(1S,2S,5S)-5-amino-2-metoxiciclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 128



Una mezcla del compuesto (0.267 g) obtenido en el paso anterior 5, paladio sobre carbón al 5% (PH) húmedo (CAS: 7440-05-3) (0.304 g) y etanol (12 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.161 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.22 (2H, m), 1.27-1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.83-1.92 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.04 (1H, td, J = 8.7, 3.9 Hz),

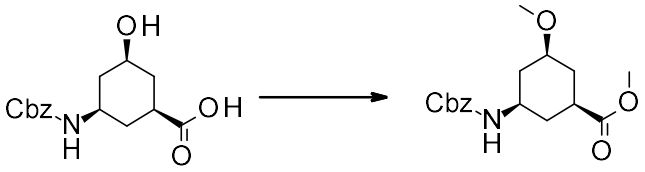
3.37 (3H, s), 3.46-3.56 (1H, m), 5.25 (1H, br s).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-11

[(1R,3S,5S)-3-amino-5-metoxiciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Paso 1 (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-metoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Fórmula 129



racemato racemato

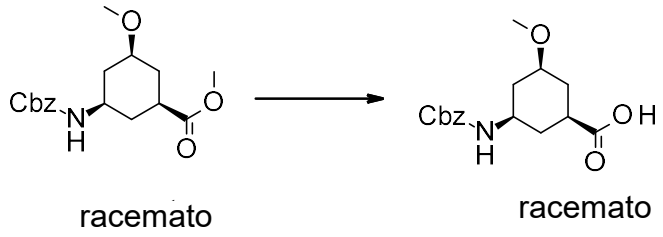
A una solución del ácido (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-hidroxiciclohexano-1-carboxílico (racemato) (0.498 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242-2252) y diclorometano (17.0 ml) se añadieron óxido de plata(I) (1.57 g), tamices moleculares 3A (0.249 g) y yoduro de metilo (2.11 ml), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas. Yoduro de metilo adicional (2.11 ml) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a 40°C durante 7.5 horas. La sustancia insoluble se removió por filtración a través de Celite, y se lavó con diclorometano y metanol, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.480 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.06 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.19-1.32 (2H, br m), 2.20-2.41 (4H, br m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.55-3.62 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.05-5.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.32-7.34 (5H, br m).

EM (m/z): 322 $(M+H)^+$.

Paso 2 Ácido (1S,3R,5S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-metoxiciclohexano-1-carboxílico (racemato)

Fórmula 130

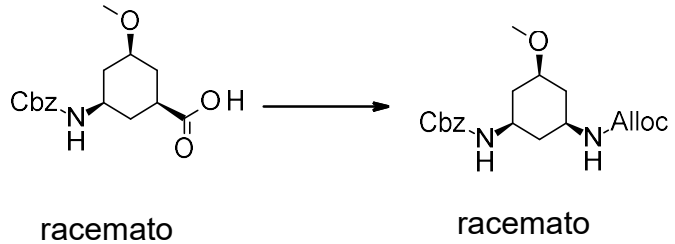


racemato racemato

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1. El producto crudo obtenido se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3 [(1R,3S,5S)-5-metoxiciclohexano-1,3-diil]biscarbamato de bencil prop-2-en-1-ilo (racemato)

Fórmula 131



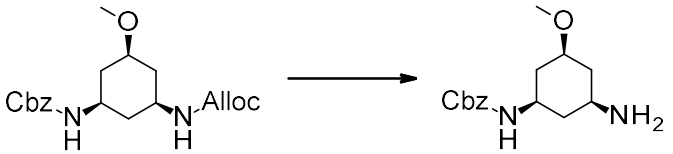
racemato racemato

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 del ejemplo de referencia A-6, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

EM (m/z): 363 $(M+H)^+$.

Paso 4 [(1R,3S,5S)-3-amino-5-metoxiciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 132



racemato racemato

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 5 del ejemplo de referencia A-6, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.90-1.03 (3H, m), 1.35 (2H, s), 2.12 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.36 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.79 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.24 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.72 (1H, s), 5.09 (2H, s), 7.30-7.36 (5H, m).

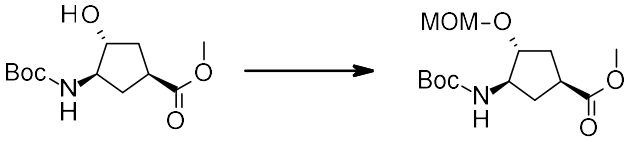
EM (m/z): 279 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-12

[(1R,2R,4S)-2-(metoximetoxi)-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 (1S,3R,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxilato de metilo

Fórmula 133



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia A-6, usando (1S,3R,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-carboxilato de metilo (CAS: 321744-16-5).

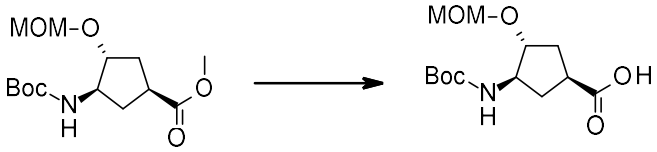
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.67-1.75 (1H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.40 (1H, br s), 3.00-3.08 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.97 (1H, br s), 4.00-4.04 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.72 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.10 (1H, br s).

EM (m/z): 204 $(M-Boc+H)^+$.

Paso 2 Ácido (1S,3R,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-

(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxílico

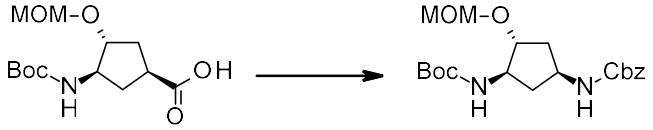
Fórmula 134



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

Paso 3 [(1S,3R,4R)-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 135

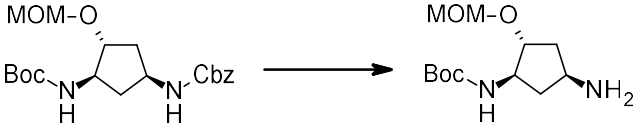


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.62 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.93-2.09 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.73-3.81 (1H, m), 4.01-4.17 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.08-5.23 (4H, m), 7.30-7.40 (5H, m).

Paso 4 [(1R,2R,4S)-4-amino-2-(metoximetoxi)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 136

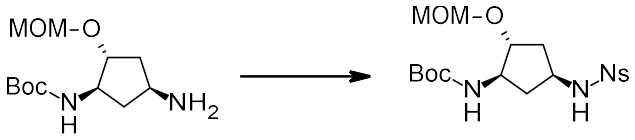


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia A-2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.10-1.20 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.53-1.61 (1H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24-3.32 (1H, m), 3.58-3.70 (1H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m).

Paso 5 {(1R,2R,4S)-2-(metoximetoxi)-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 137

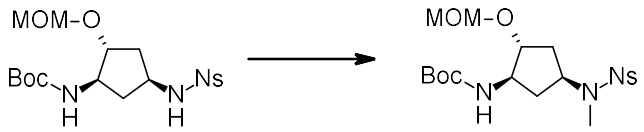


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 12 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 4.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.24-1.34 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.66-1.79 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.52-3.63 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84-7.93 (2H, m), 7.95-8.01 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.09-8.15 (1H, m).

Paso 6 {(1R,2R,4S)-2-(metoximetoxi)-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 138

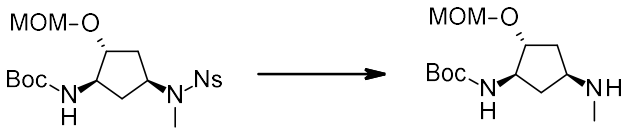


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.36 (9H, s), 1.42-1.52 (1H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 3.76-3.81 (1H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83-7.92 (2H, m), 7.96-8.03 (2H, m).

Paso 7 [(1R,2R,4S)-2-(metoximetoxi)-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 139



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 6.

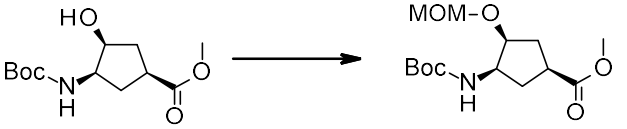
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.16-1.26 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.59-1.68 (1H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.94-3.01 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.63-3.70 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.82-6.87 (1H, m)

EJEMPLO DE REFERENCIA A-13

[(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 (1S,3R,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxilato de metilo

Fórmula 140

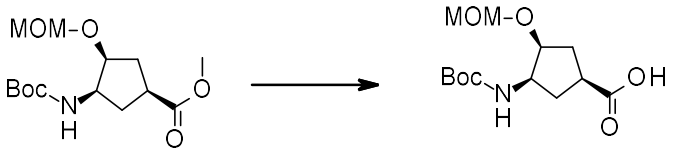


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia A-6, usando (1R,2S,4S)-N-BOC-1-amino-2-hidroxiciclopentano-4-carboxilato de metilo (CAS: 321744-14-3).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.84-1.94 (1H, m), 2.05-2.33 (3H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.90-3.99 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.04-5.12 (1H, m).

Paso 2 ácido (1S,3R,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxílico

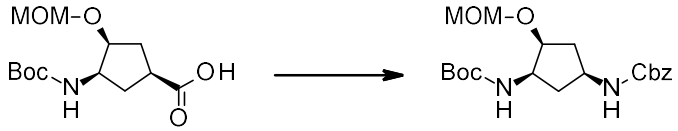
Fórmula 141



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

Paso 3 [(1S,3R,4S)-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 142

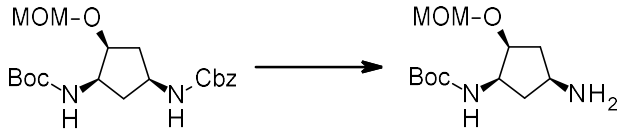


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.48 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.73-1.80 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.85-3.97 (1H, m), 4.00-4.05 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.61-4.71 (2H, m), 5.01-5.13 (4H, m), 7.30-7.41 (5H, m).

Paso 4 [(1R,2S,4S)-4-amino-2-(metoximetoxi)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

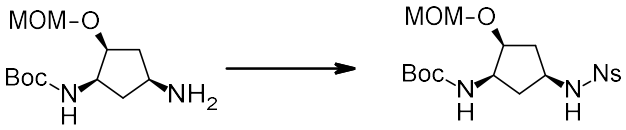
Fórmula 143



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia A-2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

Paso 5 {(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 144

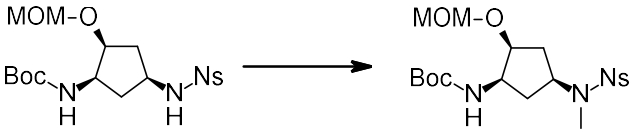


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 12 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35-1.44 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.77-1.82 (1H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.82-3.90 (1H, m), 3.98-4.03 (2H, m), 4.65 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.97-5.06 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.72-7.78 (2H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.11-8.16 (1H, m).

Paso 6 {(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 145

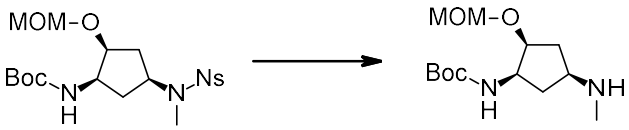


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 1.65-1.76 (2H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.77-3.87 (1H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.01-8.04 (1H, m).

Paso 7 [(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 146



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 6.

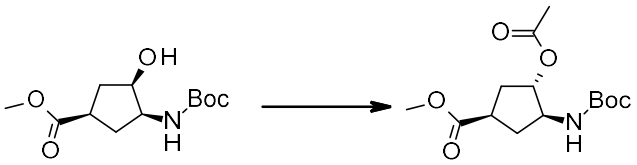
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 2.04-2.15 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.88-3.99 (1H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.19-5.26 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-14

[(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo

Paso 1 (1R,3S,4S)-3-(acetiloxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentano-1-carboxilato de metilo

Fórmula 147



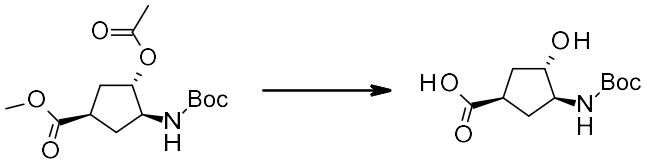
(1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-carboxilato de metilo (CAS: 321744-23-4) (0.300 g) se disolvió en THF (2.3 ml), y difenil-2-piridilfosfina (0.487 g), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperazina (0.394 g) y ácido acético (0.132 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ácido clorhídrico 2N y acetato de etilo se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió una operación de extracción. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se lavó con un solvente mezclado de n-hexano/acetato de etilo =3/1, con lo cual la sustancia insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por

cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/diclorometano) para dar el compuesto del título (0.230 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.44 (9H, s), 1.76 (1H, dt, J = 14.0, 6.0 Hz), 1.98-2.08 (4H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 5.01-5.15 (2H, m).

Paso 2 ácido (1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxiciclopentano-1-carboxílico

Fórmula 148

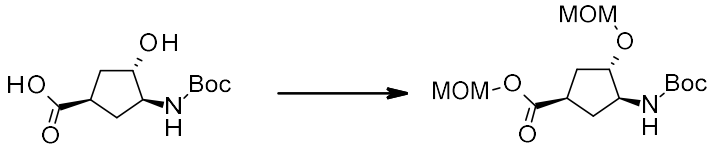


El compuesto (46.6 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en THF (406 ml), y hidróxido de litio hidratado (51.9 g), agua (309 ml) y metanol (77 ml) se añadieron a esto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió un bloque de hielo a la solución de reacción, y luego ácido clorhídrico 5N (263 ml) se añadió a la misma. Cloruro de sodio y solución al 10% metanol/diclorometano se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a extracción. Solución al 10% de metanol/diclorometano se añadió a la capa acuosa, y la mezcla se sometió a extracción. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (36.8 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6)δ: 1.38 (9H, s), 1.46-1.56 (1H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.5 Hz), 12.10 (1H, br s).

Paso 3 (1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxilato de metoximetilo

Fórmula 149



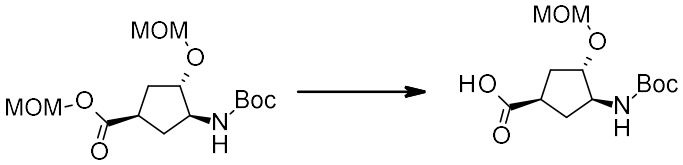
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 8 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.44 (9H, s), 1.69-1.79 (1H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.93-4.06 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 7.0 Hz), 4.72 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.05 (1H, br s), 5.25 (2H, s).

EM (m/z): 234 $(M\text{-}Boc+H)^+$.

Paso 4 Ácido (1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1-carboxílico

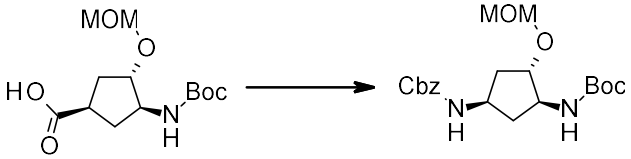
Fórmula 150



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

Paso 5 [(1R,3S,4S)-4-(metoximetoxi)ciclopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 151



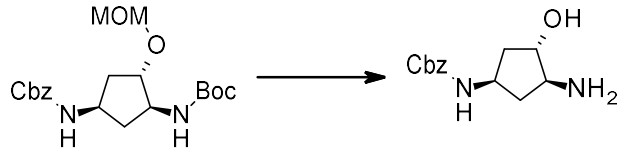
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.36-1.51 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.91-2.04 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.77 (1H, br s), 4.03-4.13 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.15-5.22 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.32-7.36 (5H, m).

EM (m/z): 295 $(M\text{-}Boc+H)^+$.

Paso 6 [(1R,3S,4S)-3-amino-4-hidroxiciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 152



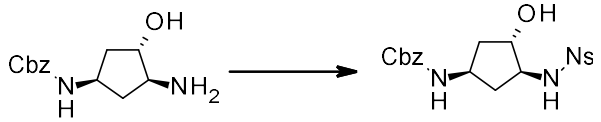
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 del ejemplo de referencia A-3, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.33 (1H, m), 2.02 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.34-2.42 (1H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.95 (1H, dt, J = 4.9, 4.9 Hz), 4.22-4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.36 (1H, br s), 7.30-7.40 (5H, m).

EM (m/z): 251 $(M+H)^+$.

Paso 7 {(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 153



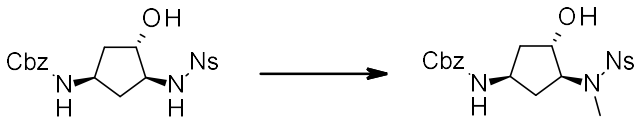
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 12 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 6.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.53 (1H, m), 2.01 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.35 (1H, br s), 2.41-2.51 (1H, m), 3.49 (1H, br s), 4.07 (1H, dd, J = 15.0, 7.7 Hz), 4.26 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 6.02 (1H, br s), 7.30-7.39 (5H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 6.1, 3.1 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz).

EM (m/z): 436 $(M+H)^+$.

Paso 8 {(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 154



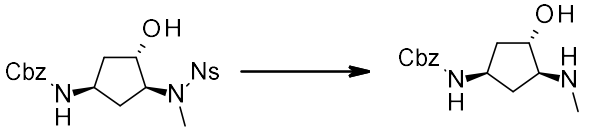
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 7.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.83-1.92 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.46 (1H, br s), 2.90 (3H, s), 3.94 (1H, dt, J = 11.7, 7.4 Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 4.76 (1H, br s), 5.07 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m).

EM (m/z): 450 $(M+H)^+$.

Paso 9 [(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 155



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 8.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34 (1H, dt, J = 13.5, 5.5 Hz), 1.96-2.01 (2H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.85-2.90 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 5.39 (1H, br s), 7.30-7.39 (5H, m).

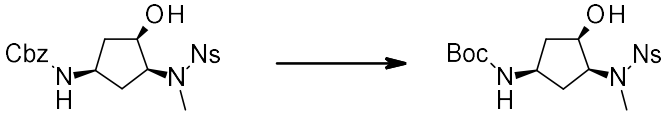
EM (m/z): 265 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-15

[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 {(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 156

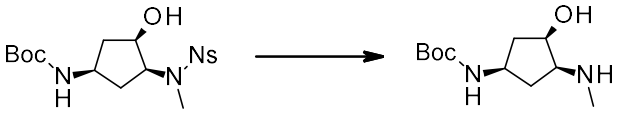


El compuesto (20.6 g) obtenido en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1 se disolvió en acetonitrilo (305 ml), y yodotrimetilsilano (18.8 ml) se añadió a gotas a la misma con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Solución de etanol ácido clorhídrico 1N (45.8 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (15 ml), y THF (153 ml), carbonato de sodio (24.3 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (15.0 g) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a una operación de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (17.1 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.57-1.65 (1H, m), 1.97-2.20 (2H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.28-3.32 (1H, m), 3.84-3.94 (2H, m), 4.20-4.26 (1H, m), 5.00 (1H, br s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.67-7.75 (2H, m), 8.02-8.05 (1H, m).

Paso 2 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 157



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.32 (1H, ddd, J = 13.0, 9.5, 5.5 Hz), 1.42 (9H, s), 1.80 (1H, d,

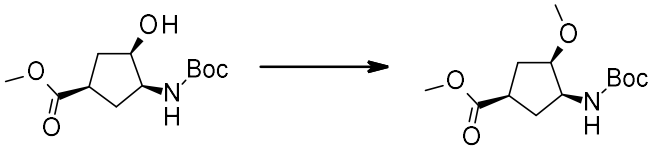
J = 14.5 Hz), 1.99 (1H, ddd, J = 14.5, 8.5, 4.0 Hz), 2.34-2.44 (4H, m), 2.81 (1H. td, J = 8.5, 4.0 Hz), 3.99 (1H, td, J = 4.0, 2.0 Hz), 4.04-4.15 (1H, m), 5.19-5.31 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-16

[(1S,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Paso 1 (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metoxiciclopentano-1-carboxilato de metilo

Fórmula 158

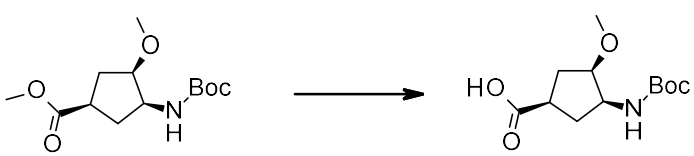


Una mezcla de (1R,3S,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de metilo (CAS: 321744-23-4) (3.55 g), diclorometano (60 ml), óxido de plata(I) (CAS: 20667-12-3) (9.18 g), tamices moleculares 3A (CAS: 308080-99-1) (4.73 g, usado después del secado bajo presión reducida a 180°C durante 2 horas) y yoduro de metilo (CAS: 74-88-4) (16.2 ml) se agitó vigorosamente a 55°C durante 42 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.25 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.85 (1H, dt, J = 16.8, 6.4 Hz), 1.93-2.03 (1H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.29 (1H, dt, J = 14.9, 6.4 Hz), 2.75-2.84 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.88-3.98 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 7.4 Hz).

Paso 2 ácido (1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metoxiciclopentano-1-carboxílico

Fórmula 159

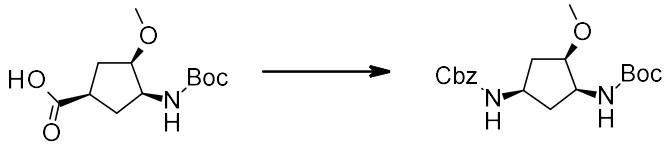


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.83-1.94 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.23 (1H, ddd, J = 14.7, 5.0, 2.4 Hz), 2.28-2.39 (1H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.65 (1H, td, J = 4.9, 2.4 Hz), 3.89-4.01 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 6.1 Hz).

Paso 3 [(1R,3S,4R)-4-metoxiciclopentano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 160

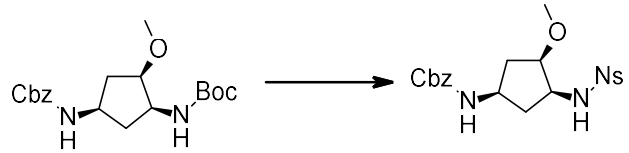


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34-1.43 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.73-1.83 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.60-3.65 (1H, m), 3.84-3.96 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 5.00-5.16 (4H, m), 7.30-7.38 (5H, m).

Paso 4 {(1R,3R,4S)-3-metoxi-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 161



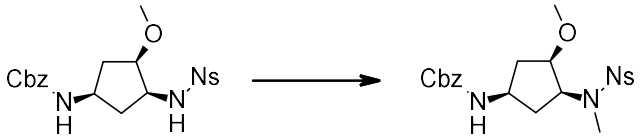
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 y el paso 12 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43-1.52 (1H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.35 (1H, dt, J = 15.3, 6.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.45-3.50 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.05 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29-7.38 (5H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.13-8.18 (1H, m).

EM (m/z):450 $(M+H)^+$.

Paso 5 {(1R,3R,4S)-3-metoxi-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 162



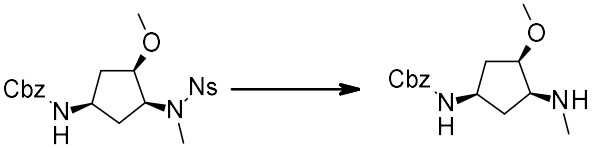
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.66 (1H, dd, J = 14.7, 2.5 Hz), 1.76 (1H, td, J = 12.1, 6.3 Hz), 1.99-2.10 (1H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 4.02-4.24 (2H, m), 5.03-5.16 (3H, m), 7.29-7.40 (5H, m), 7.60-7.73 (3H, m), 7.96-8.03 (1H, m).

EM (m/z):464 $(M+H)^+$.

Paso 6 [(1R,3R,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de bencilo

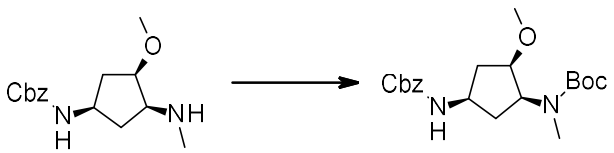
Fórmula 163



El compuesto del título se obtuvo como un producto crudo de la misma manera que en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

Paso 7 {(1R,3S,4R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-metoxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 164



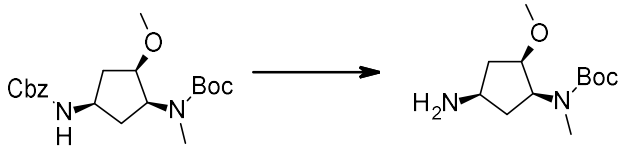
El compuesto (4.82 g) obtenido en el paso anterior 6 se disolvió en THF (40 ml), y

una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (CAS: 24424-99-5) (3.02 g) en THF (20 ml), y TEA (CAS: 121-44-8) (2.3 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.15 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.59-1.66 (1H, m), 1.80 (1H, td, J = 12.1, 7.0 Hz), 2.02-2.14 (1H, m), 2.25 (1H, dt, J = 14.9, 6.4 Hz), 2.89 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.71-3.80 (1H, m), 4.01-4.32 (2H, m), 5.05-5.18 (3H, m), 7.30-7.38 (5H, m).

Paso 8 [(1S,2R,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Fórmula 165



Una mezcla del compuesto (3.15 g) obtenido en el paso anterior 7, 5% paladio sobre carbón (PH) húmedo (CAS: 7440-05-3) (3.41 g) y etanol (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (1.78 g) como un aceite.

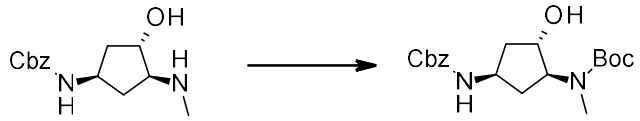
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.47 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (1H, m), 2.07 (1H, dt, J = 13.3, 6.1 Hz), 2.12-2.22 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.21-3.31 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.69-3.81 (1H, m), 3.95-4.34 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-17

[(1S,2S,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Paso 1 {(1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 166

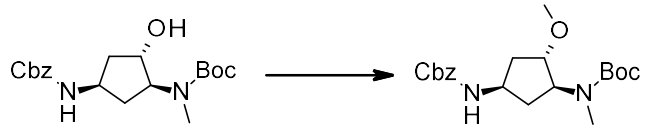


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 7 del ejemplo de referencia A-16, usando el compuesto obtenido en el paso 9 del ejemplo de referencia A-14.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.57-1.69 (1H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.89-4.01 (1H, m), 4.09-4.21 (1H, m), 4.22-4.33 (1H, m), 5.09 (3H, br s), 7.29-7.38 (5H, m).

Paso 2 {(1R,3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-metoxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 167

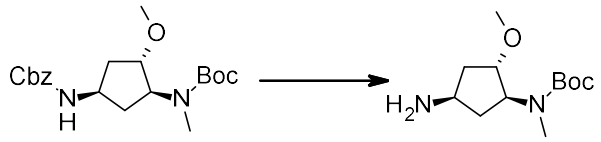


El compuesto (1.10 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en THF (37 ml), y yoduro de metilo (0.31 ml) e hidruro de sodio (CAS: 7646-69-7) (pureza del 55%, 0.205 g) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Entonces, yoduro de metilo adicional (0.10 ml) e hidruro de sodio (pureza del 55%, 0.067 g) se añadieron al mismo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetona) para dar el compuesto del título (0.827 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.55-1.71 (1H, m), 1.76-2.04 (2H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.86 (3H, br s), 3.30 (3H, s), 3.71-4.15 (3H, m), 5.10 (2H, s), 7.29-7.38 (5H, m).

Paso 3 [(1S,2S,4R)-4-amino-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Fórmula 168



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 8 del ejemplo de referencia A-16, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

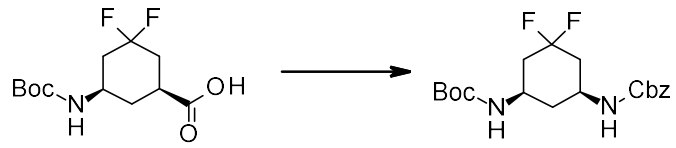
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.34-1.45 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.64 (1H, dt, J = 15.1, 6.7 Hz), 1.89-1.97 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.37-3.47 (1H, m), 3.87 (1H, dt, J = 8.8, 4.0 Hz), 4.17-4.31 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA A-18

[(1R,5S)-5-amino-3,3-difluorociclohexil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 [(1R,3S)-5,5-difluorociclohexano-1,3-diil]biscarbamato de bencil terc-butilo

Fórmula 169



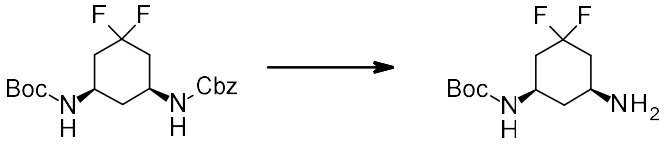
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 10 del ejemplo de referencia A-1, usando ácido (1S,5R)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-difluorociclohexano-1-carboxílico (CAS: 2227198-19-6).

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.16-1.28 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.58-1.69 (2H, m), 1.93-1.96 (1H, m), 2.19-2.20 (2H, m), 3.48-3.49 (2H, m), 5.02 (2H, s), 7.10-7.12 (1H, m), 7.20-7.22 (1H, m), 7.32-7.37 (4H, m), 7.48-7.50 (1H, m).

EM (m/z): 285 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 2 [(1R,5S)-5-amino-3,3-difluorociclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 170



A una solución del compuesto (596 mg) obtenido en el paso anterior 1 en etanol (20 ml) se añadió paladio al 10% sobre catalizador de carbón húmedo (400 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la sustitución e nitrógeno, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (445 mg) como un aceite. El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso.

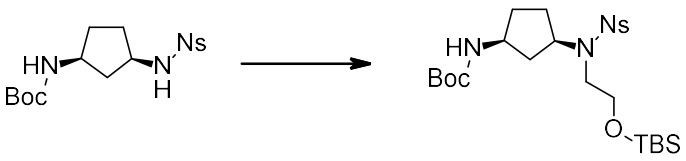
EM (m/z): 251 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA A-19

{(1S,3R)-3-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 {(1S,3R)-3-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 171



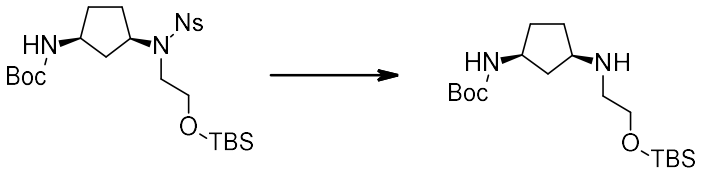
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1 excepto que (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (CAS: 86864-60-0) se usó en lugar de yodometano, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-3.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.05 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.51-1.80 (6H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.68-3.70 (3H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.82-8.08 (4H, m).

EM (m/z): 444 $(M-Boc+H)^+$.

Paso 2 {(1S,3R)-3-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 172



Una mezcla del compuesto (585 mg) obtenido en el paso anterior 1, 4-terc-butilbencenotiol (0.362 ml), carbonato de potasio (595 mg) y DMF (5.4 ml) se agitó a 40°C 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (428 mg) como un aceite.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.04 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.16-1.23 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.43-1.47 (2H, m), 1.72-1.73 (2H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.60 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.01-3.03 (1H, m), 3.62 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.71-3.73 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.7 Hz).

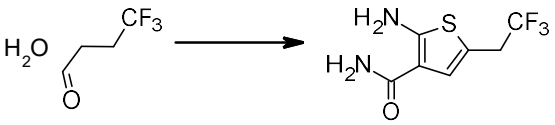
EM (m/z): 359 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-1

4-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Paso 1 2-amino-5-(2,2,2-trifluoroetil)tiofeno-3-carboxamida

Fórmula 173



A 4,4,4-trifluorobutanal hidratado (2.00 g), 2-cianoacetamida (CAS: 107-91-5) (1.75 g) y azufre (668 mg) se añadió DMF (14 ml), y TEA (3.46 ml) se añadió a gotas a la misma con enfriamiento con hielo. Después de la terminación de la adición a gotas, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 10 horas, y se dejó reposar durante la noche. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación

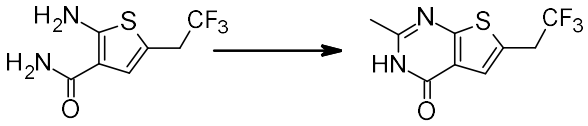
líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.00 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.59 (2H, q, J = 11.1 Hz), 6.75 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.21 (1H, br s), 7.30 (2H, s).

EM (m/z): 225 $(M+H)^+$.

Paso 2 2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 174

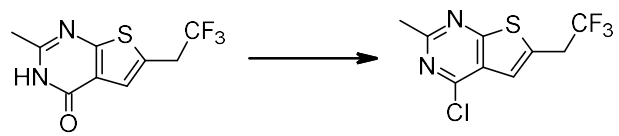


Al compuesto (2.95 g) obtenido en el paso anterior 1 se añadieron ácido acético (13 ml) y ortoacetato de trietilo (CAS: 78-39-7) (10 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Entonces, la mezcla se calentó en un reactor de microondas (a 150°C durante 5.5 horas). Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.86 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.1 Hz), 7.39 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

Paso 3 4-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Fórmula 175



A 2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (0.86 g) se añadieron oxicloruro fosforoso (10.33 g) y DMF (0.03 ml), y la mezcla se agitó a 110°C durante 3.5 horas. La solución de reacción se añadió poco a poco a una mezcla de diclorometano e hielo, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora, y se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.89 g) como un aceite.

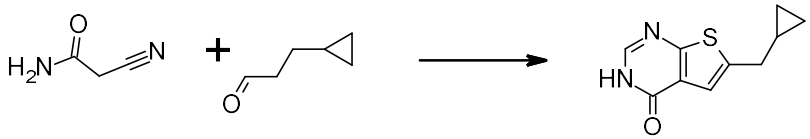
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.81 (3H, s), 3.71 (2H, q, J = 10.0 Hz), 7.32 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA B-2

4-cloro-6-(ciclopropilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Paso 1 6-(ciclopropilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 176



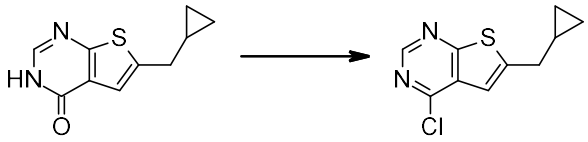
A 3-ciclopropilpropanal (CAS: 5618-02-0) (968 mg), 2-cianoacetamida (829 mg) y azufre (316 mg) se añadió DMF (10 ml), y la mezcla se enfrió bien en un baño de sal-hielo. TEA (1.64 ml) se añadió a gotas a la misma. Después de la terminación de la adición a gotas, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. Ácido acético (10 ml) y ortoformiato de trietilo (6.8 ml) se añadieron al residuo, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y un solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo =1/1 se añadió al residuo. El sólido se recolectó por filtración, y se lavó con un solvente mixto de n-hexano/acetato de etilo =1/1 para dar el compuesto del título (1.32 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.24-0.29 (2H, m), 0.51-0.57 (2H, m), 0.99-1.08 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.16 (1H, s), 8.06 (1H, s), 12.43 (1H, br s).

EM (m/z): 207 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-cloro-6-(ciclopropilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Fórmula 177



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia B-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

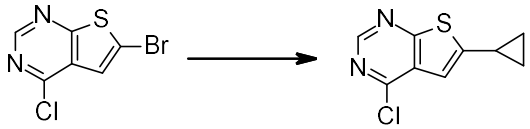
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.32-0.36 (2H, m), 0.67-0.71 (2H, m), 1.08-1.18 (1H, m), 2.86 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.18 (1H, s), 8.78 (1H, s).

EM (m/z): 225, 227 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-3

4-cloro-6-ciclopropiltieno[2,3-d]pirimidina

Fórmula 178



Una mezcla de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (100 mg), ácido ciclopropilborónico (79.0 mg), carbonato de sodio (144 mg), tolueno (1.5 ml), agua (0.5 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (56.0 mg) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (36.8 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.92-0.96 (2H, m), 1.20-1.23 (2H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 7.05 (1H, s), 8.75 (1H, s).

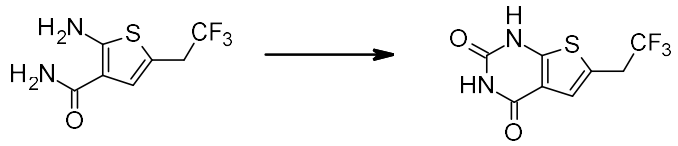
EM (m/z): 211, 213 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-4

2,4-dicloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Paso 1 6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

Fórmula 179

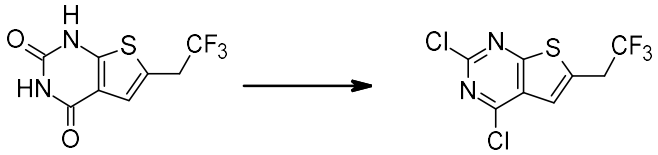


El compuesto (6.20 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia B-1 se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), y trifosgeno (3.55 g) se añadió a la misma, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a lavado con suspensión con diclorometano para dar el compuesto del título (2.41 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.93 (2H, q, J = 11.0 Hz), 7.14 (1H, s), 11.19 (1H, s), 11.92 (1H, s).

Paso 2 2,4-dicloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Fórmula 180



El compuesto (2.41 g) obtenido en el paso anterior 1 se suspendió en oxicloruro fosforoso (11.5 ml), y DMF (0.030 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 4 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con diclorometano, y se vació en agua helada, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/n-hexano) para dar el compuesto del título (1.42 g) como un sólido.

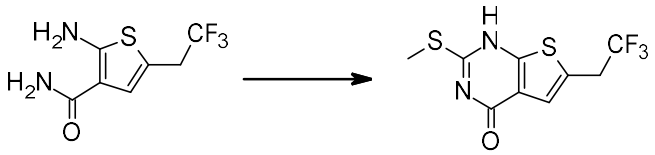
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.74 (2H, q, J = 10.0 Hz), 7.37 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA B-5

4-cloro-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Paso 1 2-(metilsulfanil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 181



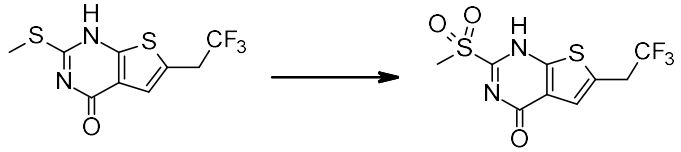
Una mezcla del compuesto (40.0 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia B-1, etanol (500 ml) y etilxantato de potasio (85.8 g) se calentó bajo reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a lavado con suspensión con diclorometano (200 ml), y el sólido (101 g) se recolectó por filtración. A una mezcla del sólido obtenido (101 g) y DMF (2.09 l) se añadió yoduro de metilo (13.0 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Yoduro de metilo (8.5 ml) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (14.5 g) como un sólido. Acetato de etilo se añadió al filtrado, y la mezcla se sometió a extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua a la misma, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (3.85 g) como un sólido. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (17.1 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.65 (3H, s), 3.59 (2H, q, J = 10.0 Hz), 7.36 (1H, s), 11.35 (1H, s).

EM (m/z): 281 $(M+H)^+$.

Paso 2 2-(metanosulfonil)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 182



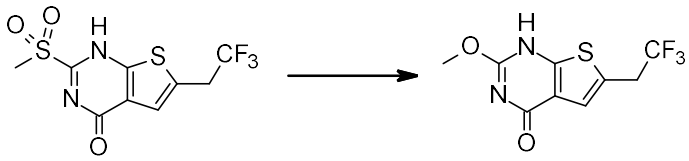
A una mezcla del compuesto (42.2 g) obtenido en el paso anterior 1 y THF (600 ml) se añadió una mezcla de Oxona (CAS: 10058-23-8) (278 g) y agua (600 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (43.7 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.44 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 11.0 Hz), 7.56 (1H, s).

EM (m/z): 313 $(M+H)^+$.

Paso 3 2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona

Fórmula 183

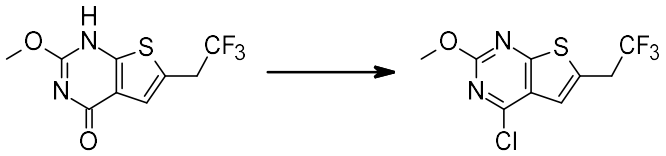


Al compuesto (14.3 g) obtenido en el paso anterior 2 se añadieron metanol (450 ml) y carbonato de potasio (12.7 g), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Carbonato de potasio adicional (6.33 g) se añadió al mismo, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentró de aproximadamente la mitad a un tercio del volumen, y acidificó con ácido clorhídrico 2N. Acetato de etilo se añadió a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo obtenido, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (7.85 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.57 (2H, q, J = 10.3 Hz), 4.06 (3H, s), 7.33 (1H, s), 11.08 (1H, br s).

Paso 4 4-cloro-2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina

Fórmula 184



A una suspensión del compuesto (8.39 g) obtenido en el paso anterior 3 en oxicloruro fosforoso (36.9 ml) se añadió DMF (8 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y luego a 60°C durante 15 min. La solución de reacción se dejó enfriar, y se añadió poco a poco a una mezcla de hidrogenocarbonato de sodio y agua helada, y el contenedor usado se lavó con diclorometano. La mezcla se agitó durante 10 min, diclorometano se añadió a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa acuosa se ajustó a pH=ca.9 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) para dar el compuesto del título (7.85 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.66 (2H, q, J = 10.1 Hz), 4.09 (3H, s), 7.24 (1H, s).

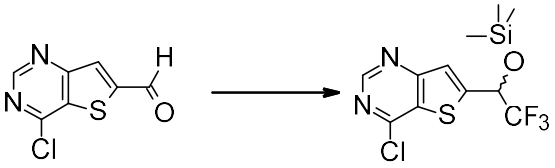
EM (m/z): 283, 285 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-6

4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[3,2-d]pirimidina

Paso 1 4-cloro-6-{2,2,2-trifluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}tieno[3,2-d]pirimidina

Fórmula 185



4-Clorotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído (CAS: 875340-14-0) (500 mg) se disolvió en THF (6 ml), y (trifluorometil)trimetilsilano (CAS: 81290-20-2) (0.558 ml) se añadió a la misma, y luego fluoruro de tetrabutilammonio (1.0 mol/l, solución de THF) (0.126 ml) se añadió a la misma con enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agitó

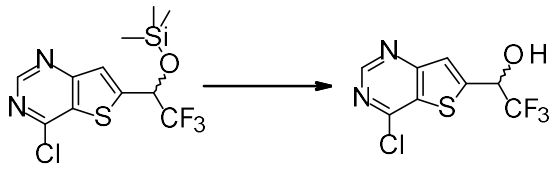
durante 1 hora. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (294 mg) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.25 (9H, s), 5.37 (1H, q, J = 6.0 Hz), 7.60 (1H, s), 9.00 (1H, s).

EM (m/z): 341, 343 $(M+H)^+$.

Paso 2 1-(4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

Fórmula 186



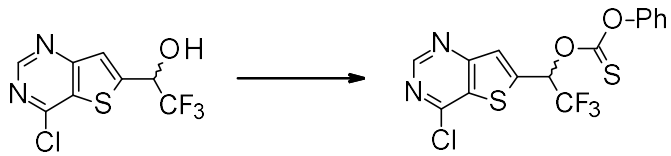
El compuesto (260 mg) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en THF (15 ml), ácido clorhídrico 1N (1.1 ml) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (206 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.43 (1H, s), 5.50-5.55 (1H, m), 7.68 (1H, s), 9.01 (1H, s).

EM (m/z): 269, 271 $(M+H)^+$.

Paso 3 carbonotioato de O-[1-(4-clorotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)-2,2,2-trifluoroetil] O-fenilo

Fórmula 187



A una solución de diclorometano (1 ml) de clorotionocarbonato de fenilo (CAS: 1005-56-7) (77 mg) se añadieron el compuesto (100 mg) obtenido en el paso anterior 2 y TEA (0.067 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Agua y diclorometano se añadieron a

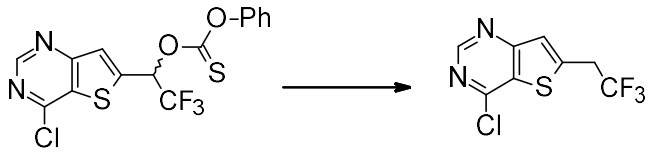
la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (125 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.07-7.15 (3H, m), 7.33 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.84 (1H, s), 9.05 (1H, s).

EM (m/z): 405, 407 $(M + H)^+$.

Paso 4 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[3,2-d]pirimidina

Fórmula 188



El compuesto (2.42 g) obtenido en el paso anterior 3 se disolvió en tolueno (120 ml), hidruro de tributilestaño (CAS: 688-73-3) (3.45 ml) y 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (CAS: 78-67-1) (393 mg) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.22 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.81 (2H, q, J = 10.1 Hz), 7.55 (1H, s), 9.00 (1H, s).

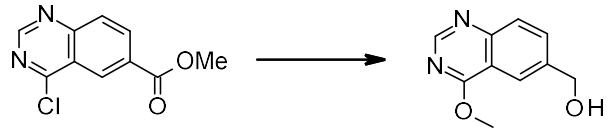
EM (m/z): 253, 255 $(M + H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-7

6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4(3H)-ona

Paso 1 (4-metoxiquinazolin-6-il)metanol

Fórmula 189



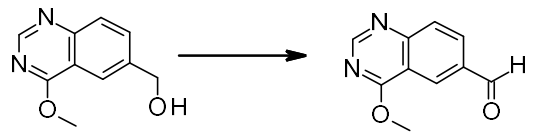
Una mezcla de 4-cloroquinazolina-6-carboxilato de metilo (CAS: 152536-17-9) (3.00 g) y THF (30 ml) se enfrió a -50°C, hidruro de diisobutilaluminio (CAS: 1191-15-7) (1.0 mol/l, solución de tolueno, 29.0 ml) se añadió lentamente al mismo, y la mezcla se calentó a 0°C por 1.5 horas. Entonces, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas. Entonces, la solución de reacción se enfrió a 0°C, hidruro de diisobutilaluminio (1.0 mol/l, solución de tolueno, 15.0 ml) se añadió lentamente a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió nuevamente a 0°C, solución acuosa de tartrato de sodio potasio (2 mol/l, 75 ml) se añadió a la misma. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol, y la solución se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.46 g, que contiene impurezas (pureza ca.60%)) como un sólido. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 4.20 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.96 (2H, s), 8.14 (1H, s), 8.96 (1H, s).

EM (m/z): 191 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-metoxiquinazolina-6-carbaldehído

Fórmula 190



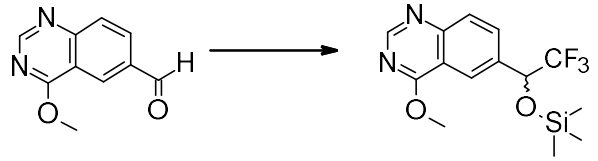
Una mezcla del compuesto (1.45 g, que contiene impurezas (pureza ca.60%)) obtenido en el paso anterior 1, diclorometano (60 ml) y periodinano Dess-Martin (CAS: 87413-09-0) (3.51 g) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.893 g, que contiene impurezas (pureza ca.60%)) como un sólido. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.25 (3H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.93 (1H, s), 10.18 (1H, s).

EM (m/z): 189 $(M+H)^+$.

Paso 3 4-metoxi-6-{2,2,2-trifluoro-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}quinazolina

Fórmula 191

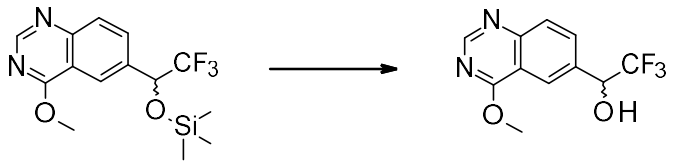


A una mezcla del compuesto (0.890 g, que contiene impurezas (pureza ca.60%)) obtenido en el paso anterior 2 y THF (23 ml) se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (1.1 ml) y fluoruro de cesio (CAS: 13400-13-0) (0.0336 g) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min, y luego a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces, fluoruro de cesio adicional (0.240 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Entonces, fluoruro de cesio adicional (0.240 g) se añadió al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Entonces, (trifluorometil)trimetilsilano adicional (0.37 ml) y fluoruro de cesio (0.250 g) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Salmuera saturada se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.633 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.15 (9H, s), 4.21 (3H, s), 5.09 (1H, q, J = 6.5 Hz), 7.93-7.99 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s).

Paso 4 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxiquinazolin-6-il)etan-1-ol

Fórmula 192

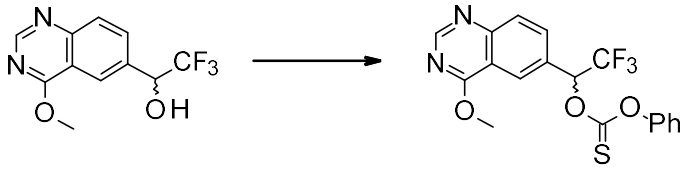


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia B-6, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 4.16 (3H, s), 5.46-5.56 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.85 (1H, s).

Paso 5 Carbonotioato de O-[2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxiquinazolin-6-il)etil]O-fenilo

Fórmula 193



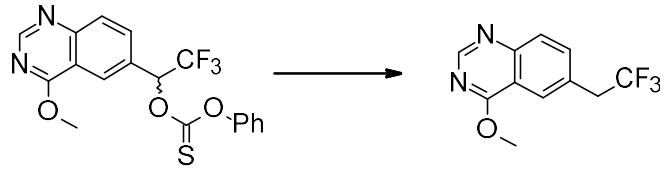
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia B-6, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.23 (3H, s), 6.77 (1H, q, J = 6.7 Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.87 (1H, s).

EM (m/z): 395 $(M+H)^+$.

Paso 6 4-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolina

Fórmula 194

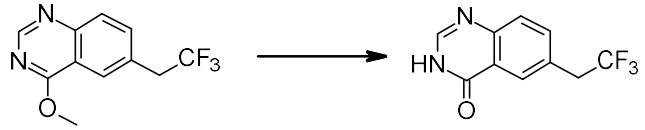


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 del ejemplo de referencia B-6, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.56 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.20 (3H, s), 7.77 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.83 (1H, s).

Paso 7 6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4(3H)-ona

Fórmula 195



El compuesto (0.111 g) obtenido en el paso anterior 6 se disolvió en THF (2.8 ml), y la solución se añadió ácido clorhídrico 1N (1.4 ml) con enfriamiento con hielo. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 5.5 horas, y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la misma. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con diclorometano. Todo de la capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.101 g) como un sólido.

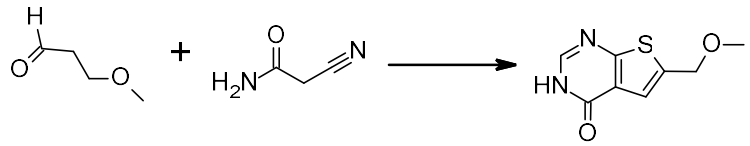
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.86 (2H, q, J = 11.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.32 (1H, s).

EM: m/z 229 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-8

6-(metoximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 196



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia B-2 excepto que 3-metoxipropanal (1.00 g) (CAS2806-84-0) se usó en lugar de 3-ciclopropilpropanal.

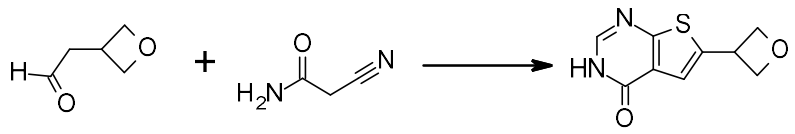
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.30 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.33 (1H, s), 8.12 (1H, s), 11.42 (1H, br s).

EM (m/z): 197 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-9

6-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona

Fórmula 197



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia B-2 excepto que (oxetan-3-il)acetaldehído sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (WO 2014/049133 A1) se usó en lugar de 3-ciclopropilpropanal.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 4.56-4.58 (1H, m), 4.63-4.65 (2H, m), 4.94-4.96 (2H, m), 7.33 (1H, s), 8.11 (1H, s), 12.54 (1H, br s).

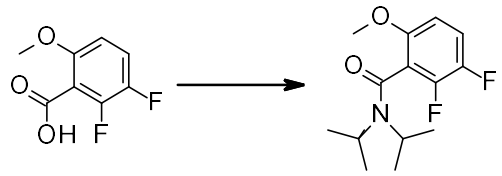
EM (m/z): 209 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA B-10

6-[(4-cloropirimidin-5-il)oxi]-2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Paso 1 2,3-difluoro-6-metoxi-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 198



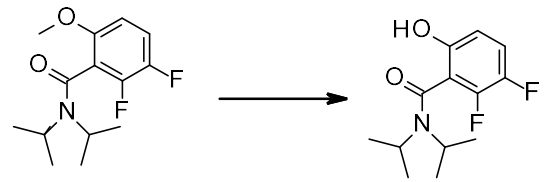
A una mezcla del ácido 2,3-difluoro-6-metoxibenzoico (CAS: 773873-26-0) (2.0 g), diisopropilamina (3.00 ml) y diclorometano (28 ml) se añadió HATU (4.85 g) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.41 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.55 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.49-3.56 (1H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.57-6.59 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m).

EM (m/z): 272 $(M+H)^+$.

Paso 2 2,3-difluoro-6-hidroxi-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 199



Una mezcla del compuesto (2.41 g) obtenido en el paso anterior 1 y diclorometano (17.8 ml) se enfrió a -78°C, y tribromuro de boro (ca. 1 mol/l, solución de diclorometano) (17.8 ml) se añadió a gotas al mismo sobre 30 min. Después de la terminación de la adición a gotas, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Después se enfrió a -78°C, metanol (5 ml) se añadió a gotas a la misma. Después se dejó calentar, agua se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

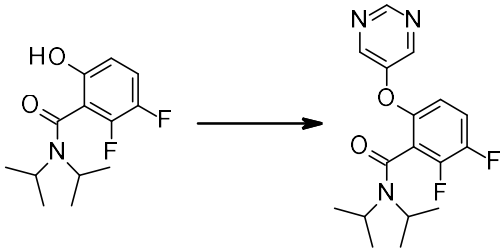
anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.41 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.40 (12H, m), 1.62-1.65 (2H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 6.97-6.99 (1H, m), 8.01 (1H, s).

EM (m/z): 258 $(M+H)^+$.

Paso 3 2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)-6-[(pirimidin-5-il)oxi]benzamida

Fórmula 200



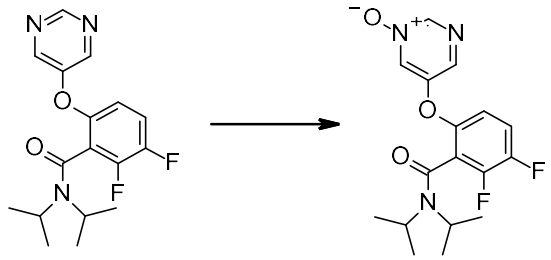
Una mezcla del compuesto (2.41 g) obtenido en el paso anterior 2, 5-bromopirimidina (CAS: 4595-59-9) (4.24 g), DMF (44.5 ml) y carbonato de cesio (8.70 g) se agitó a 120°C durante 12 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (812 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.22 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.48-3.55 (1H, m), 3.74-3.81 (1H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 8.48 (2H, s), 8.98 (1H, s).

EM (m/z): 336 $(M+H)^+$.

Paso 4 2,3-difluoro-6-[(1-oxo-1λ^5-pirimidin-5-il)oxi]-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 201

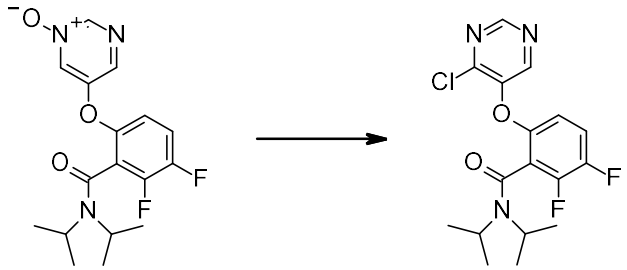


El compuesto (810 mg) obtenido en el paso anterior 3 se disolvió en diclorometano (24.2 ml), ácido 3-cloroperbenzoico (que contiene 30% de agua) (1.79 g) se añadió al mismo con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo, y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio se añadió a la misma. La capa orgánica se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite (849 mg). El compuesto obtenido se usó directamente en la siguiente reacción.

EM (m/z): 352 $(M+H)^+$.

Paso 5 6-[(4-cloropirimidin-5-il)oxi]-2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 202



A una mezcla de TEA (0.502 ml) y cloroformo (1.3 ml) se añadió oxicloruro fosforoso (0.92 g) con enfriamiento con hielo. Una solución del compuesto (849 mg) obtenido en el paso anterior 4 en cloroformo (12 ml) se añadió a gotas al mismo. La mezcla se calentó a 65°C, y se agitó durante 4.5 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se añadió poco a poco a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriada con hielo, y la mezcla se agitó

vigorosamente durante 30 min. La mezcla se ajustó a pH 7 a 8 con hidrogenocarbonato de sodio saturado, y se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (236 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.50-3.57 (1H, m), 3.78-3.80 (1H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.75 (1H, s).

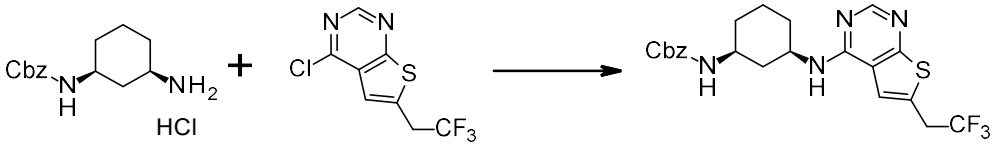
EM (m/z): 370, 372 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-1

(1R,3S)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo

Fórmula 203



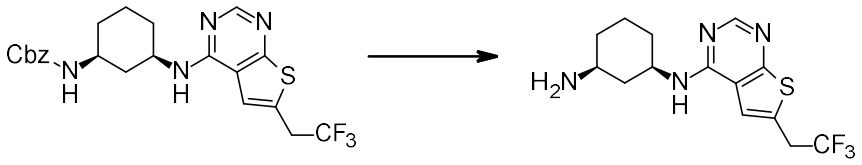
El compuesto (11.6 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-8 se disolvió en 2-propanol (407 ml), y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (CAS: 1628317-85-0) (10.3 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (célula cancerosa 2015, 27, 589-602.) y DIPEA (21.6 ml) se añadieron a la misma, y la solución de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 días. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (13.2 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.05-1.22 (3H, m), 1.51-1.57 (1H, m), 1.88 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.08 (1H, d, J = 13.0 Hz), 2.16 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.63 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.67-3.76 (1H, m), 4.22-4.34 (1H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 4.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.10 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 8.47 (1H, s).

EM (m/z): 465 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3S)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 204



El compuesto (12.9 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en diclorometano (92.6 ml). Yodotrimetilsilano (5.33 ml) se añadió a gotas a la misma con enfriamiento con hielo. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Metanol (0.500 ml) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por amino cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (4.00 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$)δ: 1.22-1.50 (4H, m), 1.78-1.96 (3H, m), 2.13 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.11-3.21 (1H, m), 3.64 (2H, q, J = 10.3 Hz), 4.31-4.42 (1H, m), 6.44 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 8.46 (1H, s).

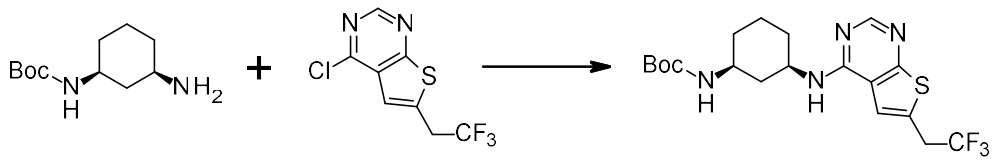
EM (m/z): 331 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-2

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 205



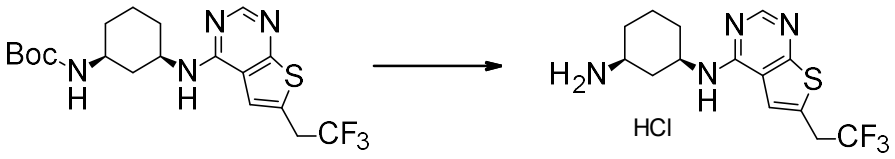
El compuesto (6.20 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-2 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (6.72 g) se disolvieron en 2-propanol (90 ml), y DIPEA (9.27 ml) se añadió a la misma, la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. Acetato de etilo

y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7.50 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.04-1.20 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.47-1.56 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.47-2.50 (1H, m), 3.55-3.68 (1H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.1 Hz), 4.21-4.31 (1H, m), 4.43 (1H, br s), 4.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.03 (1H, s), 8.47 (1H, s).

Paso 2 clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 206



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

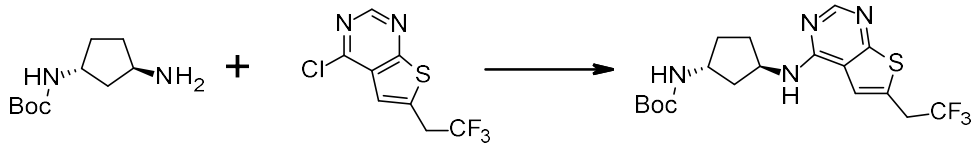
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.29-1.44 (3H, m), 1.69-2.02 (4H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 3.14 (1H, br s), 4.16 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.31 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 8.48 (3H, br s), 8.68 (1H, s), 10.01 (1H, d, J = 7.9 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA C-3

Clorhidrato de (1R,3R)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1R,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 207



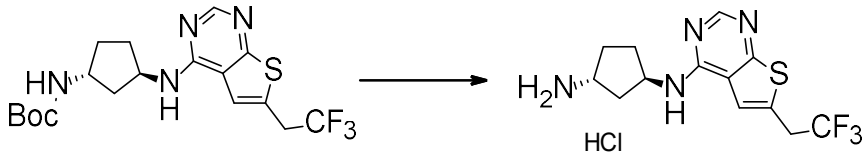
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando [(1R,3R)-3-aminociclopentil]carbamato de terc-butilo (CAS: 1009075-44-8) y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 1.46-1.63 (2H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.62 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.13-4.20 (1H, m), 4.63-4.71 (2H, m), 5.54 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.11 (1H, s), 8.45 (1H, s).

EM (m/z): 417 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3R)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 208



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.61-1.79 (2H, m), 2.11 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.14-2.27 (2H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.19 (3H, br s), 8.58 (1H, s), 9.11 (1H, br s).

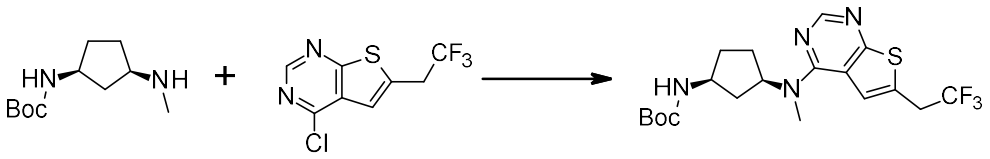
EM (m/z): 317 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-4

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 209



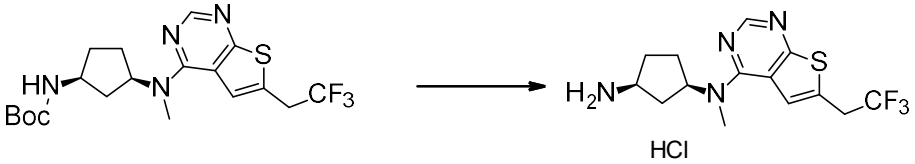
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia A-4 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.57-1.68 (2H, m), 1.87-2.11 (3H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.64 (2H, q, J = 10.5 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 7.32 (1H, s), 8.43 (1H, s).

EM (m/z):431 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 210



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

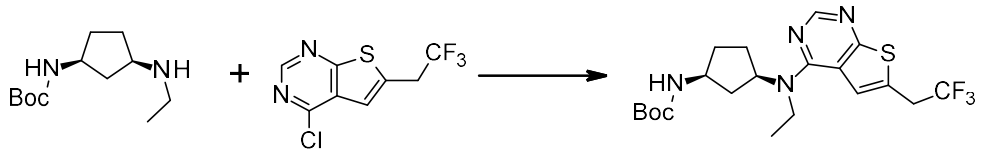
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.82-2.14 (5H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.53-3.62 (1H, m), 4.17 (2H, q, J = 10.9 Hz), 5.24-5.35 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.50 (3H, br s), 8.64 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA C-5

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-etil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{etil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 211



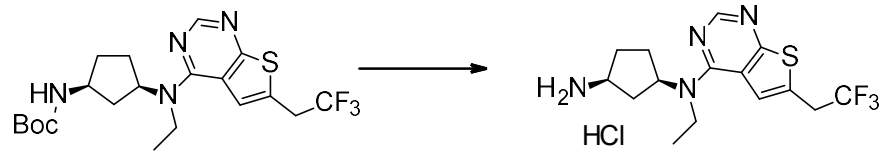
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-5 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47 (9H, s), 1.71-1.82 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.06-2.19 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 3.64 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 4.07 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 5.83 (1H, s), 7.20 (1H, s), 8.43 (1H, s).

EM (m/z): 445 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-etil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 212



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

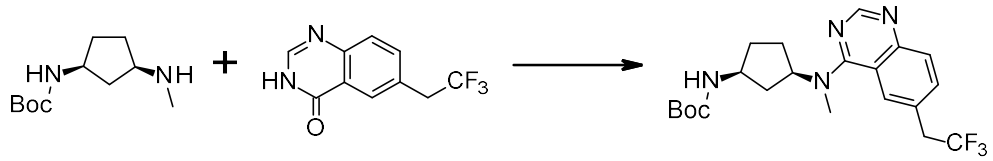
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.28 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.79-2.11 (5H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 10.7 Hz), 5.05-5.14 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.26 (3H, br s), 8.49 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA C-6

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 213



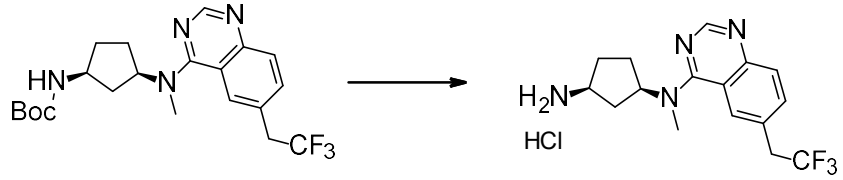
Una mezcla del compuesto (0.0974 g) obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia B-7, BOP (CAS: 56602-33-6) (0.250 g), acetonitrilo (8.5 ml) y DBU (CAS: 6674-22-2) (0.145 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 7 min. Entonces, una solución del compuesto (0.218 g) obtenida en el ejemplo de referencia A-4 en acetonitrilo (8.5 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.178 g) como un aceite.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.39 (9H, s), 1.53-1.63 (1H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 1.80-1.95 (3H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.76-3.87 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.75-4.86 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75 (2H, s), 8.05 (1H, br s), 8.53 (1H, s).

EM (m/z): 425 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 214



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo

de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.83-2.22 (5H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.97 (2H, q, J = 11.3 Hz), 5.21-5.35 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.35 (3H, br s), 8.80-8.84 (1H, m).

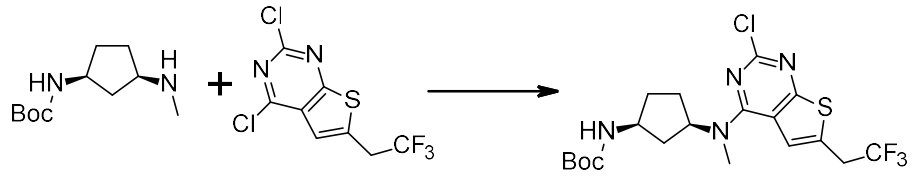
EM (m/z): 325 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-7

Clorhidrato de N^4-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]-N^2,N^4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 215



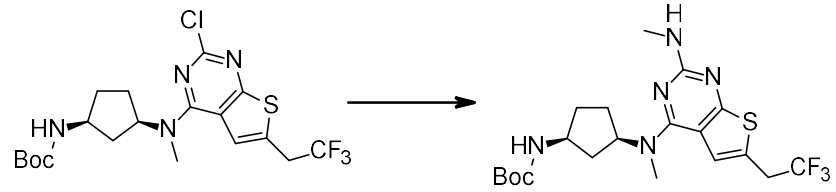
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia A-4 y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia B-4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.29 (1H, s), 5.09 (1H, br s), 4.72 (1H, br s), 4.06-3.93 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.28 (3H, s), 2.46-2.37 (1H, m), 2.13-1.95 (2H, m), 1.94-1.81 (1H, m), 1.71-1.59 (2H, m), 1.46 (9H, s).

EM (m/z): 465, 467 $(M+H)^+$.

Paso 2 [(1S,3R)-3-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 216



El compuesto (800 mg) obtenido en el paso anterior 1 se suspendió en butironitrilo

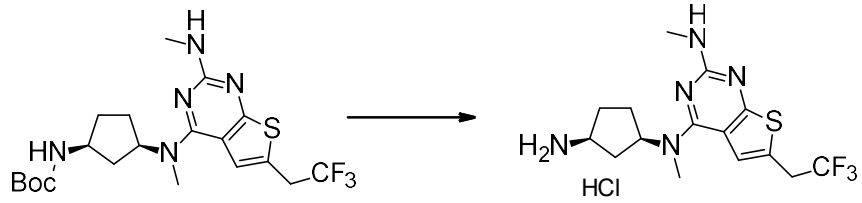
(6 ml), y solución acuosa al 40% de metilamina (0.741 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 150°C durante 1 hora y 45 min. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Un solvente mixto de diclorometano/n-hexano=1/3 se añadió al residuo obtenido, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (650 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.39 (9H, s), 1.52-1.61 (2H, m), 1.71-1.88 (3H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.76 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.10 (3H, s), 3.76-3.85 (1H, m), 3.88 (2H, q, J = 11.0 Hz), 5.00-5.09 (1H, m), 6.60 (1H, q, J = 4.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, s).

EM (m/z): 460 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de N^4-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]-N^2,N^4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

Fórmula 217



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.84-1.94 (3H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.52-3.60 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 11.0 Hz), 5.18 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.47 (3H, s).

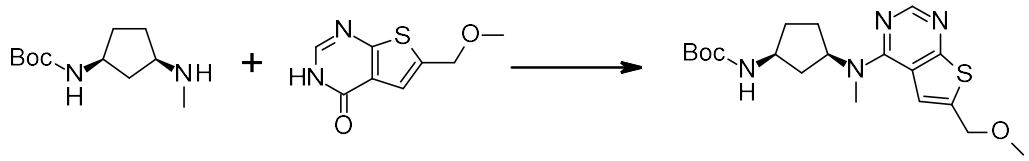
EM (m/z): 360 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-8

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(metoximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N^1-metilciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{[6-(metoximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 218



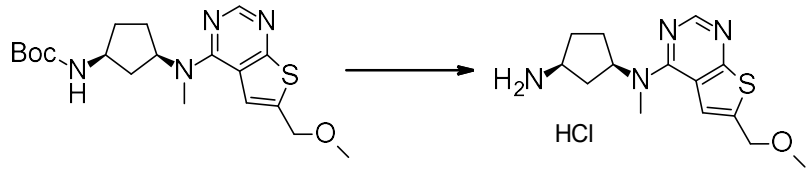
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-6, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia A-4 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia B-8.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28-1.29 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.93-2.14 (4H, m), 2.41-2.43 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.01-4.04 (1H, m), 4.68 (2H, s), 5.09-5.11 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.44 (1H, s).

EM (m/z): 393 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(metoximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N^1-metilciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 219



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto (140 mg) obtenido en el paso anterior 1.

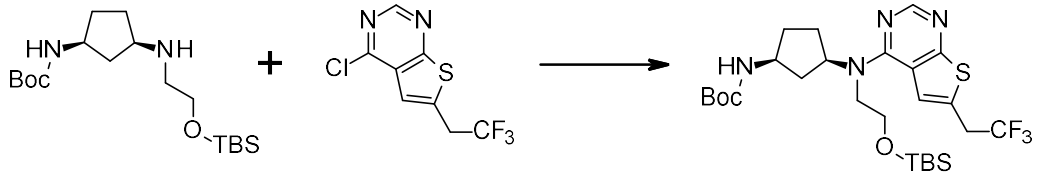
EM (m/z): 293 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-9

Clorhidrato de 2-{[(1R,3S)-3-aminociclopentil][6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}etan-1-ol

Paso 1 [(1S,3R)-3-{(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 220



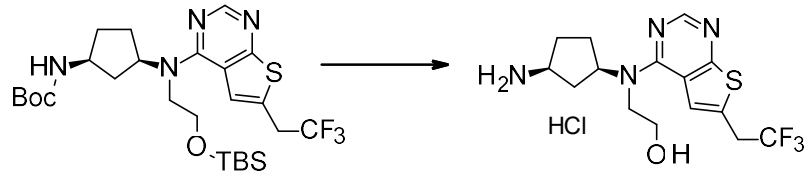
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-19 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: -0.03 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.17-1.22 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.57-1.59 (1H, m), 1.66-1.72 (1H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.20-2.22 (1H, m), 3.71-3.86 (5H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.81-4.83 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (1H, s).

EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de 2-{[(1R,3S)-3-aminociclopentil][6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}etan-1-ol

Fórmula 221



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1. El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

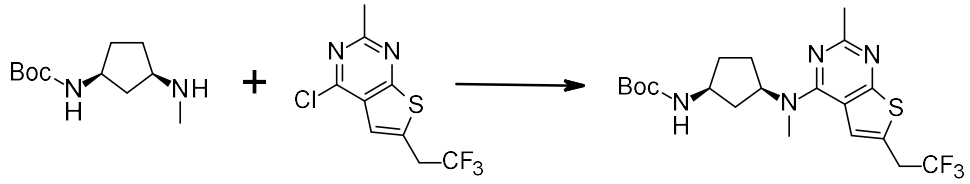
EM (m/z): 361 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-10

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{metil[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 222



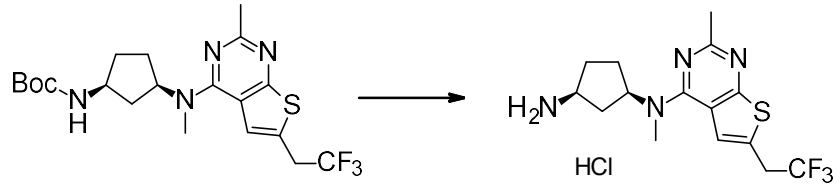
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia A-4 y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia B-1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.59-1.62 (2H, m), 1.92-2.02 (3H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.60 (2H, q, J = 10.1 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.74 (1H, br s), 5.15-5.17 (1H, br m), 7.26 (1H, s).

EM (m/z): 445 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 223



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.76-1.96 (3H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.58-3.64 (1H, m), 4.11 (2H, q, J = 11.1 Hz), 5.31-5.33 (1H, br m), 7.76 (1H, s), 8.23 (3H, br s).

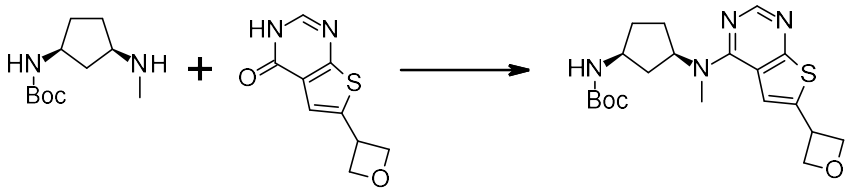
EM (m/z): 345 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-11

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,3R)-3-{metil[6-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 224



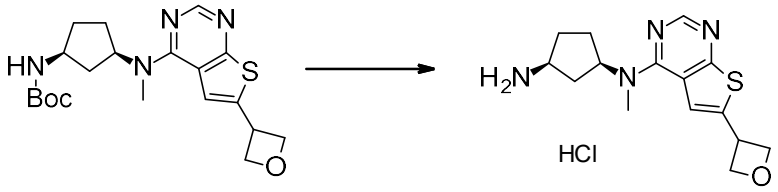
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-6, usando el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia A-4 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia B-9.

^{1}H-RMN (DMSO-D$_6$) δ: 1.39 (9H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.78-1.90 (3H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.82-3.84 (1H, m), 4.60-4.69 (3H, m), 4.96-4.98 (2H, m), 5.14-5.16 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (1H, s), 8.32 (1H, s).

EM (m/z): 405 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^1-[6-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 225



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1. El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

^{1}H-RMN (DMSO-D$_6$) δ: 1.80-2.33 (7H, m), 3.35 (3H, s), 3.67-3.71 (2H, m), 3.78-3.85

(1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 5.27-5.30 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.26 (3H, s), 8.54 (1H, s).

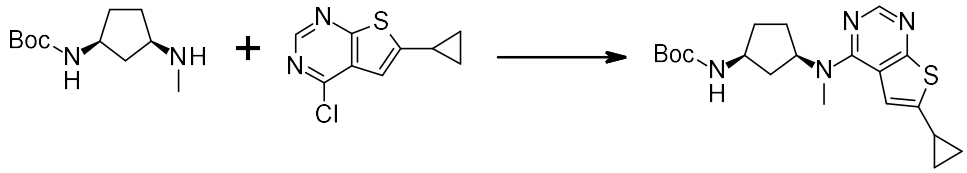
EM (m/z): 305 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-12

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-(6-ciclopropiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N^1-metilciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 {(1S,3R)-3-[(6-ciclopropiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 226



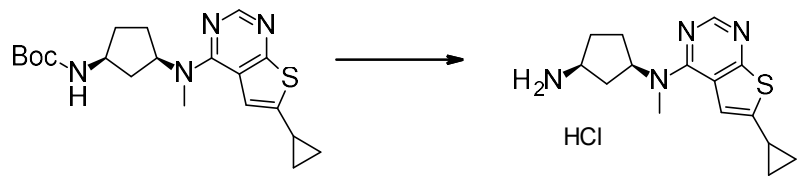
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia A-4 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia B-3.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.79-0.80 (2H, m), 1.04-1.07 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.52-1.68 (2H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.24 (1H, s), 8.25 (1H, s).

EM (m/z): 389 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-(6-ciclopropiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N^1-metilciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 227



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo

de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1. El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

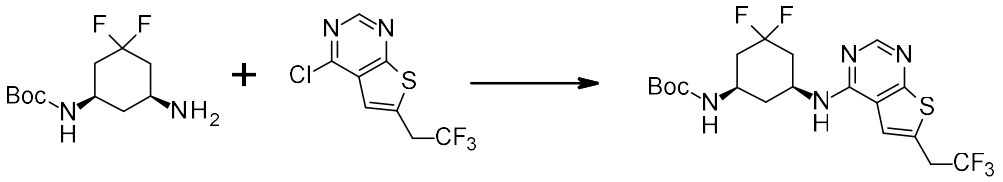
EM (m/z): 289 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-13

Clorhidrato de (1S,3R)-5,5-difluoro-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 [(1R,5S)-3,3-difluoro-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 228



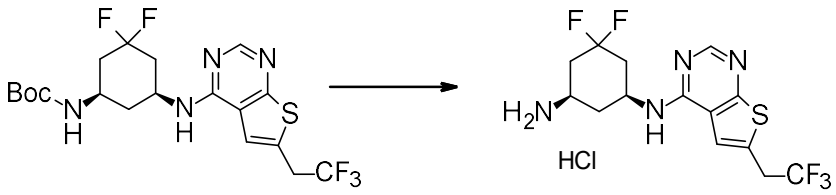
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-18 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43-1.45 (11H, m), 1.66-1.78 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.59-3.62 (2H, m), 3.85-3.87 (1H, m), 4.66-4.68 (2H, m), 5.66-5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 467 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1S,3R)-5,5-difluoro-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 229



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.84-2.23 (3H, m), 2.50-2.53 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 4.04

(2H, q, J = 10.4 Hz), 4.72-4.75 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.76 (1H, s).

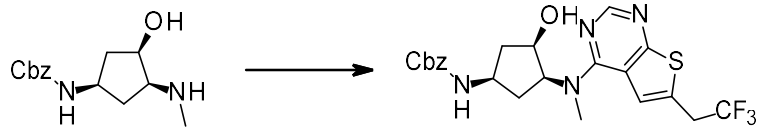
EM (m/z): 367 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-14

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 230



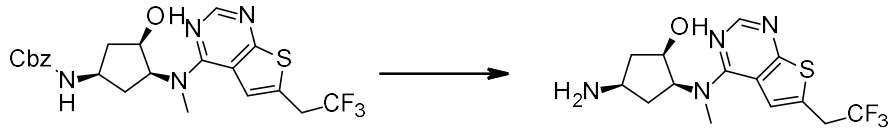
Una mezcla del compuesto (43.3 g) obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (CAS: 1628317-85-0) (43.5 g), DIPEA (57.1 ml) y 2-propanol (820 ml) se agitó a 90°C durante 5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, agua se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/diclorometano/metanol. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Acetato de etilo/n-hexano se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (64.2 g) como un sólido. El filtrado se concentró, y acetato de etilo/n-hexano se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (26.5 g) como un sólido. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo). Acetato de etilo se añadió al sólido obtenido, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (3.67 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.72-1.84 (1H, m), 2.22-2.44 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.90-3.98 (1H, m), 4.08-4.19 (1H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 4.65-4.73 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.42 (6H, m), 8.35 (1H, s).

EM (m/z): 481 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,2S,4R)-4-amino-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 231



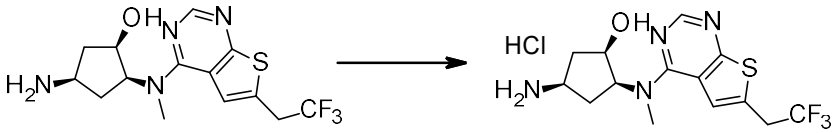
A una mezcla del compuesto (8.98 g) obtenido en el paso anterior 1 y acetonitrilo (90 ml) se añadió yodotrimetilsilano (8.1 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Ácido clorhídrico 1N y agua se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa de hidróxido de sodio 2N se añadió a las capas acuosas combinadas, y la mezcla se extrajo nueve veces con diclorometano/metanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (6.53 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.65-1.73 (1H, m), 1.80-1.91 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.58-3.73 (3H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 5.06-5.16 (1H, m), 7.41 (1H, s), 8.39 (1H, s).

EM (m/z): 347 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 232



Una mezcla del compuesto (6.53 g) obtenido en el paso anterior 2, ácido clorhídrico 1N (21 ml) y acetonitrilo (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, acetonitrilo se añadió a la misma, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (5.83 g) como un sólido. El filtrado se concentró, acetonitrilo se añadió a la misma, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (1.13 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.59-1.69 (1H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.32-2.43 (1H, m),

3.43 (3H, s), 3.50-3.63 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.31-4.39 (1H, m), 4.89-5.00 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 8.08 (3H, br s), 8.38 (1H, s).

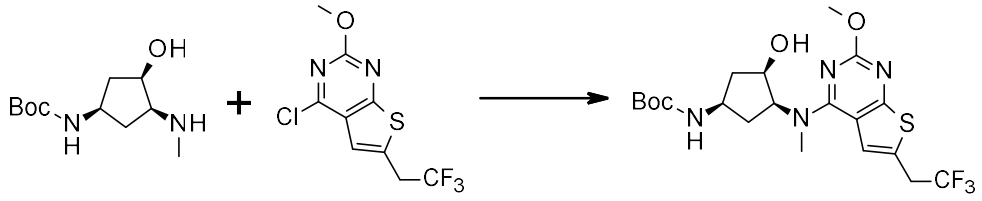
EM (m/z): 347 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-15

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 233



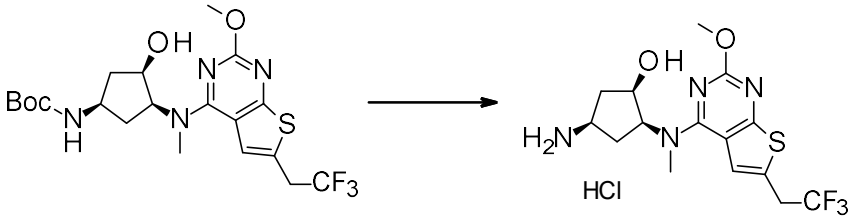
Al compuesto (3.33 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia A-15 y el compuesto (4.09 g) obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia B-5 se añadieron 2-propanol (49 ml) y DIPEA (7.56 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas, y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5.05 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.73 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.23-2.30 (2H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.56 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.67 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 3.95-4.03 (1H, m), 4.54-4.58 (1H, m), 4.72 (1H, td, J = 9.7, 4.9 Hz), 5.13-5.18 (1H, m), 7.27 (1H, s).

EM (m/z): 477 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 234



Una mezcla del compuesto (810 mg) obtenido en el paso anterior 1, diclorometano (7 ml) y cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 7 ml) se agitó a temperatura ambiente. Una pequeña cantidad de metanol se añadió a la misma para hacer una solución, y la solución se agitó además, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en n-hexano/etanol, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (724 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.64-1.68 (1H, m), 2.23-2.26 (2H, m), 2.34-2.42 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.54-3.58 (1H, m), 3.65-3.68 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.97-4.09 (2H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 4.83-4.85 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.20-8.23 (3H, m).

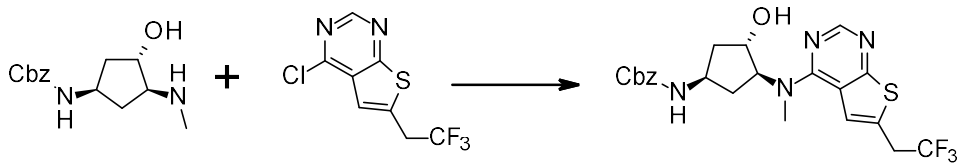
EM (m/z): 377 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-16

(1S,2S,4R)-4-amino-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 235



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo

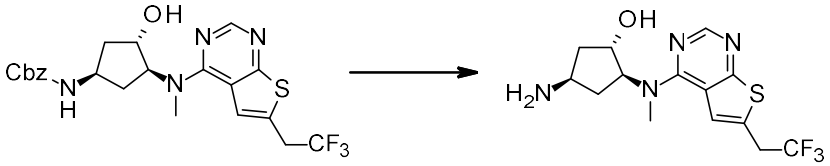
de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 9 del ejemplo de referencia A-14 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.85-1.99 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.47 (1H, br s), 3.32 (3H, s), 3.66 (2H, q, J = 10.2 Hz), 4.23-4.35 (2H, m), 4.65 (1H, dt, J = 10.4, 7.4 Hz), 4.95 (1H, br s), 5.12 (3H, br s), 7.32-7.42 (5H, m), 8.43 (1H, s), 7.37 (1H, s).

EM (m/z): 481 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1S,2S,4R)-4-amino-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 236



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.28-1.39 (1H, m), 1.59-1.73 (4H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.29-3.42 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.33-4.42 (1H, m), 4.80-4.93 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.33 (1H, s).

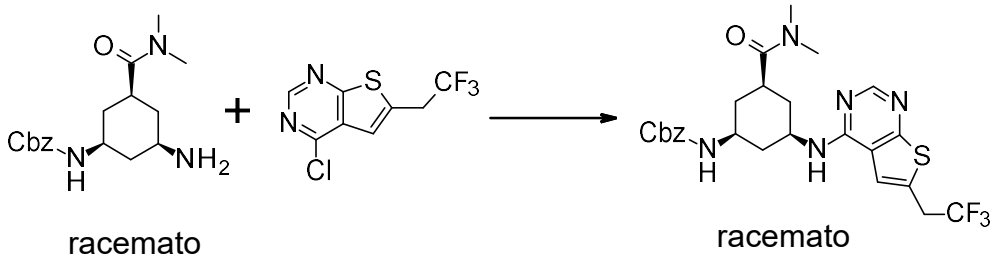
EM (m/z): 347 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-17

(1R,3S,5R)-3-amino-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (racemato)

Paso 1 [(1S,3S,5R)-3-(dimetilcarbamoil)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 237



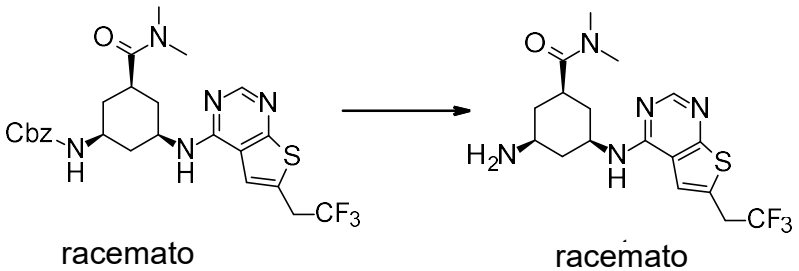
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia A-7 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.57-1.71 (2H, m), 1.91 (1H, s), 2.09-2.13 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.89-2.91 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.60 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.75-3.78 (1H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.28-5.30 (1H, m), 6.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.32 (5H, m), 8.46 (1H, s).

EM (m/z): 536 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3S,5R)-3-amino-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (racemato)

Fórmula 238



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.42 (1H, q, J = 12.4 Hz), 1.62 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.95 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.16 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.31 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.86-2.89 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.00-3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, q, J = 10 Hz), 4.41-4.44 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (1H, s), 8.47 (1H, s).

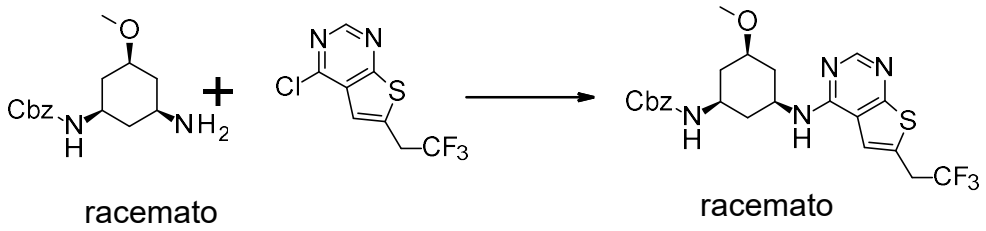
EM (m/z): 402 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-18

(1S,3R,5R)-5-metoxi-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Paso 1 [(1R,3S,5S)-3-metoxi-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 239

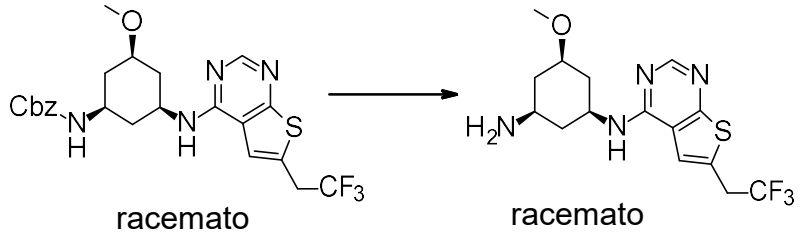


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia A-11 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

EM (m/z): 495 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1S,3R,5R)-5-metoxi-N[1]-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Fórmula 240



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.06 (1H, q, J = 11.6 Hz), 1.17-1.29 (2H, m), 2.20 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.30 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.42 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.80-2.88 (1H, m), 3.37-3.44 (4H, m), 3.85 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.21-4.29 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.31 (1H, s).

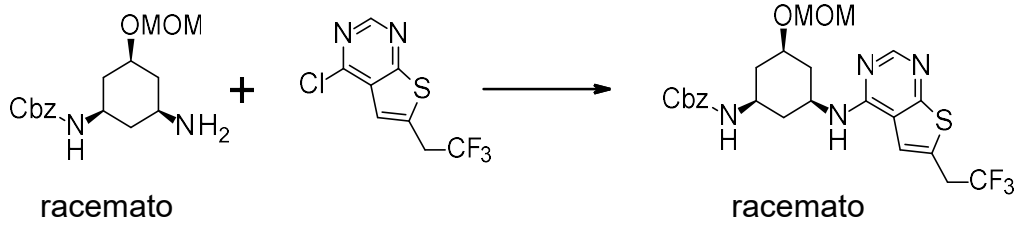
EM (m/z):361 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-19

(1R,3R,5S)-3-amino-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (racemato)

Paso 1 [(1R,3S,5S)-3-(metoximetoxi)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 241



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia A-6 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

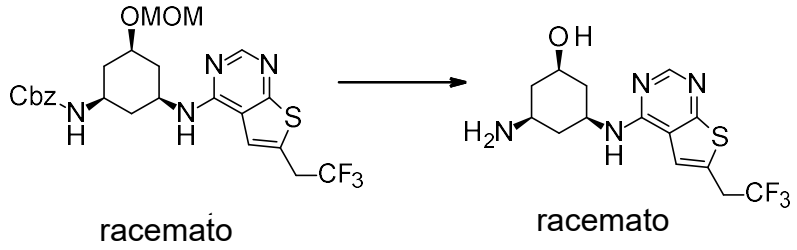
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31-1.47 (3H, m), 2.34-2.43 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.60-3.62

(2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 4.40-4.41 (1H, m), 4.72-4.79 (3H, m), 5.10-5.18 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.31-7.36 (5H, m), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 525 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3R,5S)-3-amino-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (racemato)

Fórmula 242



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.15-1.19 (2H, m), 1.33-1.36 (1H, m), 2.16-2.19 (2H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 2.83-2.86 (1H, m), 3.72-3.75 (1H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.25-4.27 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.30 (1H, s).

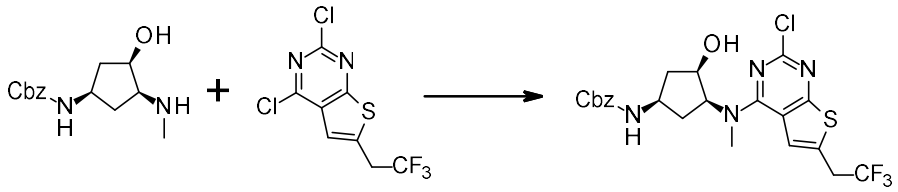
EM (m/z): 347 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-20

(1R,2S,4R)-4-amino-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3S,4R)-3-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-hidroxiciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 243



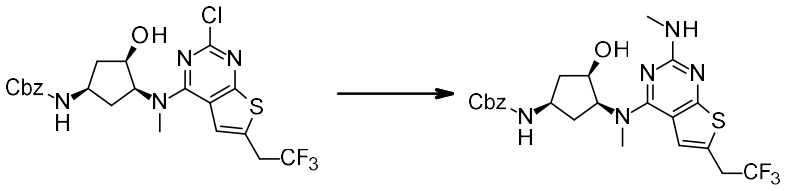
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo

de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1 y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia B-4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.76-1.80 (1H, m), 2.29-2.33 (2H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 3.14 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.50 (3H, s), 3.61 (2H, q, J = 10.2 Hz), 4.06-4.11 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 4.80 (1H, td, J = 10.0, 4.7 Hz), 5.13 (2H, s), 5.39 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.33-7.38 (6H, m).

Paso 2 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 244



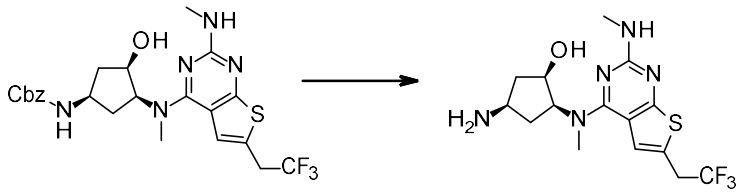
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-7, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.71-1.76 (1H, m), 2.24-2.32 (3H, m), 2.92 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.40 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 4.54-4.56 (1H, m), 4.74-4.77 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.38-5.42 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m).

EM (m/z): 510 $(M+H)^+$.

Paso 3 (1R,2S,4R)-4-amino-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 245



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.62-1.66 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.07-2.12 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 2.96 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.46 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 10.4 Hz), 3.58-3.62 (1H, m),

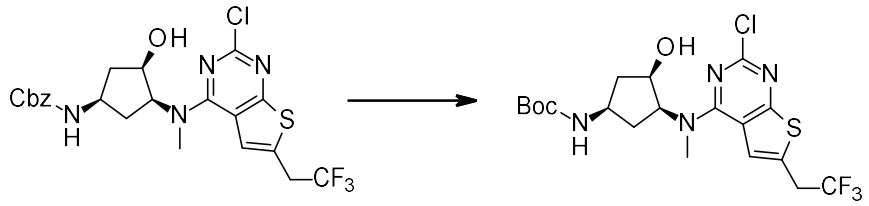
4.47-4.50 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 4.84 (1H, td, J = 9.7, 5.1 Hz), 7.19 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA C-21

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3S,4R)-3-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-hidroxiciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 246



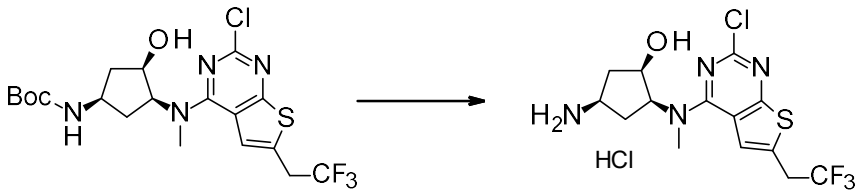
Una mezcla del compuesto (8.41 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia C-20, acetonitrilo (100 ml) y yodotrimetilsilano (6.71 ml) se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Metanol (10 ml) se añadió a la misma, la mezcla se agitó durante 20 min, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. THF (100 ml), agua (100 ml), carbonato de sodio (6.93 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (5.70 g) se añadieron al aceite obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Agua y acetato de etilo se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Diclorometano/n-hexano se añadió al residuo obtenido, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (6.51 g) como un sólido. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.903 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.74-1.77 (1H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.57-3.69 (3H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.53-4.55 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m), 5.13-5.15 (1H, m), 7.36 (1H, s).

EM (m/z): 481 (M+H)+.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 247



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.67-1.70 (1H, m), 2.23-2.44 (3H, m), 3.41 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.33-4.34 (1H, m), 4.79-4.81 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.29 (3H, s).

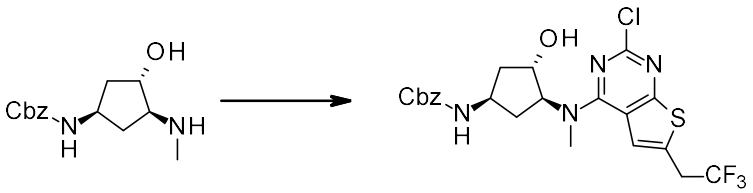
EM (m/z): 381 (M+H)+.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-22

(1S,2S,4R)-4-amino-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3S,4S)-3-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-hidroxiciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 248

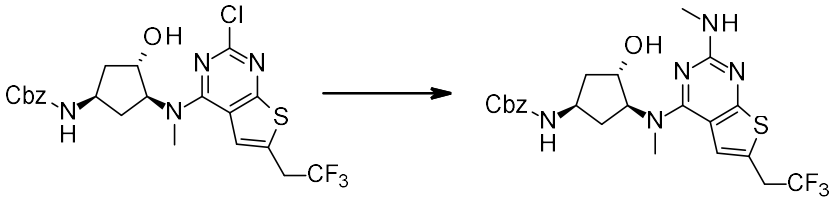


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 9 del ejemplo de referencia A-14 y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia B-4.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.90-2.03 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.96-4.05 (1H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.34-4.43 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.92-4.99 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.31-7.40 (6H, m).

Paso 2 [(1R,3S,4S)-3-hidroxi-4-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 249

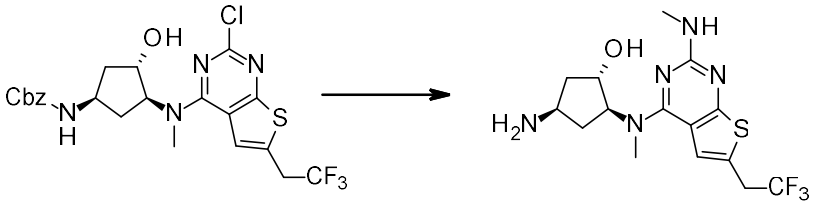


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-7, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.58-1.66 (1H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.80 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.07 (3H, s), 3.82 (2H, q, J = 11.2 Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 4.25-4.33 (1H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.27-6.33 (1H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.38 (1H, s).

Paso 3 (1S,2S,4R)-4-amino-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 250



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

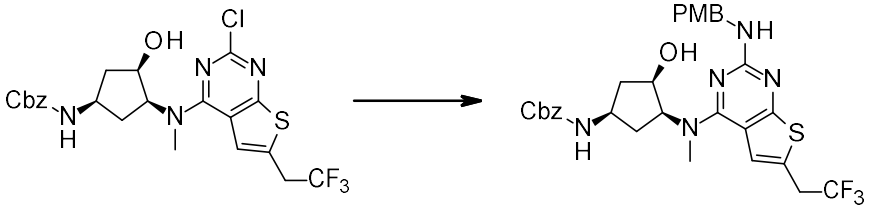
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.26-1.34 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.30-3.37 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 11.4 Hz), 4.30-4.38 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.56-6.59 (1H, m), 7.41 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA C-23

(1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{[2-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 251



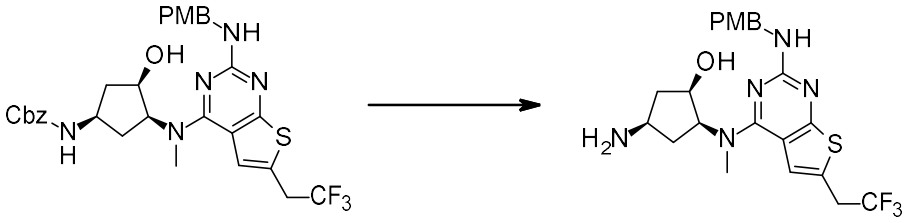
Una mezcla del compuesto (1.57 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia C-20, 4-metoxibencilamina (1.97 ml), DIPEA (2.66 ml) y butironitrilo (9.0 ml) se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 150°C durante 1.5 horas. La sustancia insoluble en la solución de reacción se filtró, agua se añadió al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (1.62 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.68 (2H, m), 2.12-2.29 (2H, m), 3.37 (3H, d, J = 3.7 Hz), 3.51 (2H, qd, J = 10.4, 3.7 Hz), 3.77 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.00-4.10 (1H, m), 4.38 (1H, br s), 4.42-4.56 (3H, m), 5.09 (2H, br s), 5.11-5.20 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.83 (2H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.14 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.28-7.38 (5H, m).

EM (m/z): 616 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,2S,4R)-4-amino-2-{[2-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 252



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.54-1.60 (1H, m), 1.80 (1H, ddd, J = 14.1, 9.2, 4.9 Hz), 2.00 (1H, dt, J = 14.1, 5.5 Hz), 2.17 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 6.1 Hz), 3.44 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.53-3.57 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.32 (1H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.81 (1H, td, J = 9.7, 5.1 Hz), 5.09 (1H, br s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz).

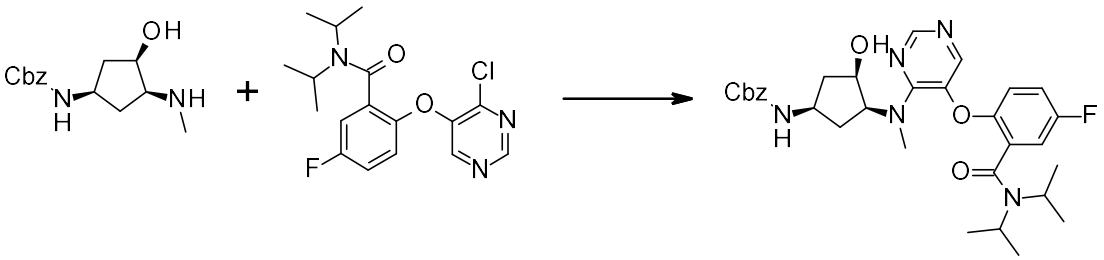
EM (m/z): 482 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-24

2-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-amino-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Paso 1 {(1R,3S,4R)-3-[(5-{2-[di(propan-2-il)carbamoil]-4-fluorofenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 253



Una mezcla del compuesto (0.233 g) obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1, 2-[(4-cloropirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida (0.308 g) producida de

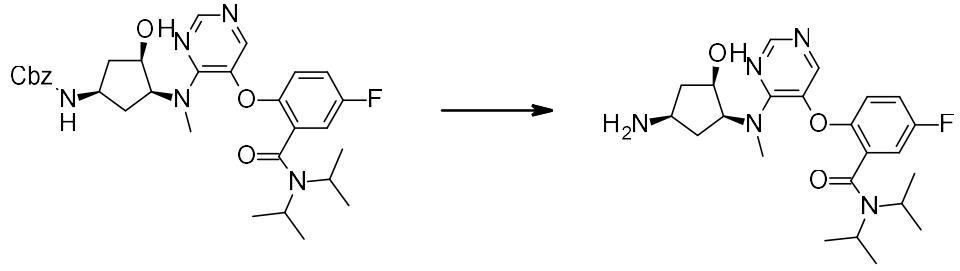
acuerdo al método descrito en una literatura (WO 2017/214367), 2-propanol (3.50 ml) y DIPEA (0.305 ml) se agitó en un reactor de microondas a 110°C durante 30 min, y luego se agitó bajo la misma condición durante 2 horas. El compuesto (0.0463 g) obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1 se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas en un reactor de microondas, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El compuesto (0.0463 g) obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1 se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas en un reactor de microondas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.475 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.97-1.77 (14H, m), 2.06-2.39 (3H, m), 3.16-3.26 (3H, m), 3.37-3.54 (1H, m), 3.68-3.88 (1H, m), 3.96-4.12 (1H, m), 4.17-4.55 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.29-5.43 (1H, m), 6.62-7.07 (3H, m), 7.28-7.41 (5H, m), 7.79-7.91 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m).

EM (m/z): 580 $(M+H)^+$.

Paso 2 2-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-amino-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 254



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia A-2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.01-1.22 (7H, m), 1.31-1.59 (8H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.11-2.34 (3H, m), 3.17-3.23 (3H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 3.66-3.87 (2H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 4.55-4.71 (1H, m), 6.51-6.70 (1H, m), 6.85-7.01 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.44 (1H, s).

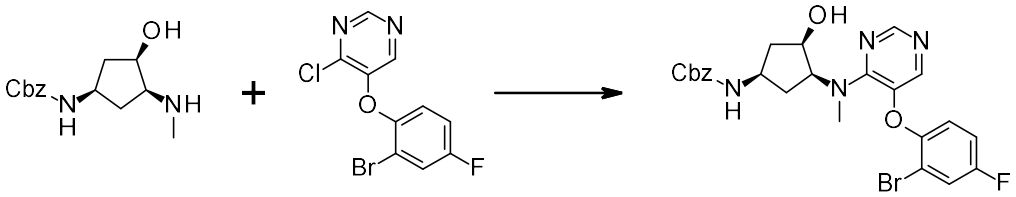
EM (m/z): 446 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-25

(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{4-fluoro-2-[4-(propan-2-il)pirimidin-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,3S,4R)-3-{[5-(2-bromo-4-fluorofenoxi)pirimidin-4-il](metil)amino}-4-hidroxiciclopentil]carbamato de bencilo

Fórmula 255



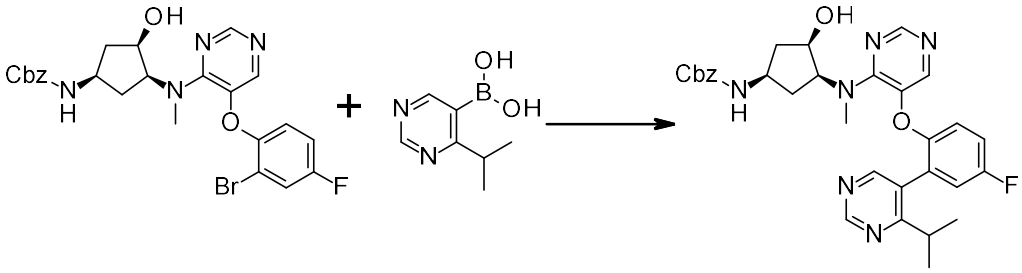
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1 y 5-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-4-cloropirimidina producida de acuerdo al método descrito en una literatura (WO 2017/214367).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.65-1.69 (1H, m), 2.19-2.27 (3H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 4.08-4.12 (1H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.23-5.26 (1H, m), 6.68-6.72 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.34-7.40 (5H, m), 7.83 (1H, s), 8.42 (1H, s).

EM (m/z): 531, 533 $(M+H)^+$.

Paso 2 {(1R,3S,4R)-3-[(5-{4-fluoro-2-[4-(propan-2-il)pirimidin-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 256



Una mezcla del compuesto (140 mg) obtenido en el paso anterior 1, ácido 4-isopropilpirimidina-5-borónico (CAS: 913835-27-5) (52.5 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30.4

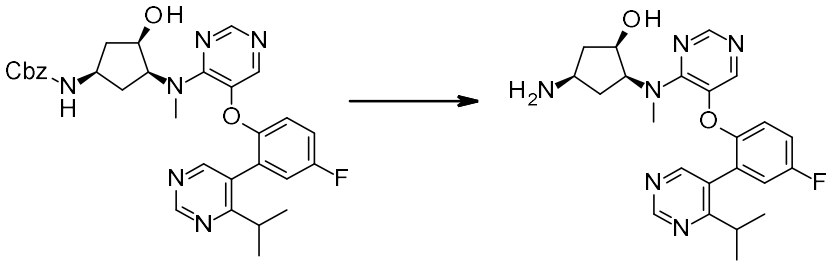
mg), carbonato de sodio (112 mg), agua (1.1 ml) y 1,4-dioxano (3.3 ml) se agitó a 90°C durante 1.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). n-Hexano/acetato de etilo se añadió al residuo obtenido, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (92.5 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.26 (6H, m), 1.66-1.69 (1H, m), 2.12-2.23 (3H, m), 3.01-3.07 (4H, m), 3.49-3.50 (1H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.30 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.01-7.03 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m), 7.79-7.82 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 9.15 (1H, s).

EM (m/z): 573 $(M+H)^+$.

Paso 3 (1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{4-fluoro-2-[4-(propan-2-il)pirimidin-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Fórmula 257



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.15-1.21 (7H, m), 1.71-1.76 (3H, m), 1.98-2.01 (1H, m), 2.32-2.34 (1H, m), 2.99-3.01 (5H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.33-4.35 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64-8.67 (1H, m), 9.17 (1H, s).

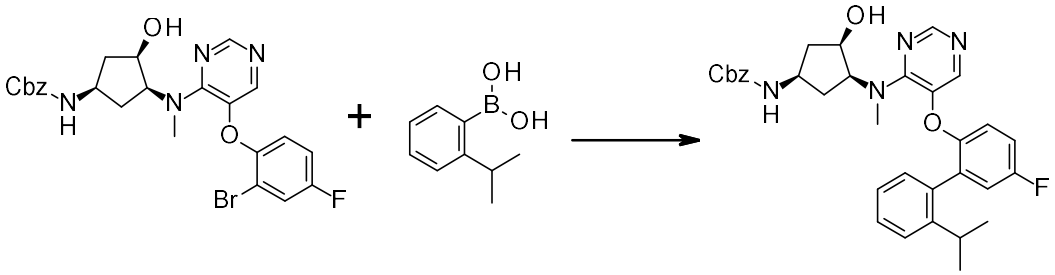
EM (m/z): 439 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-26

(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{[5-fluoro-2'-(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Paso 1 {(1R,3S,4R)-3-[(5-{[5-fluoro-2'-(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 258

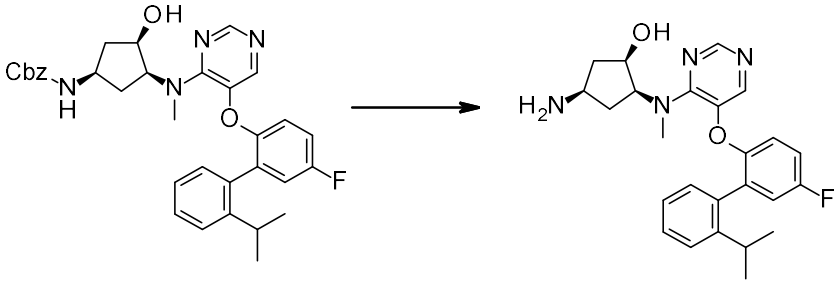


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-25, usando el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia C-25 y ácido 2-isopropilfenilborónico (CAS: 89787-12-2).

EM (m/z): 571 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{[5-fluoro-2'-(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Fórmula 259



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

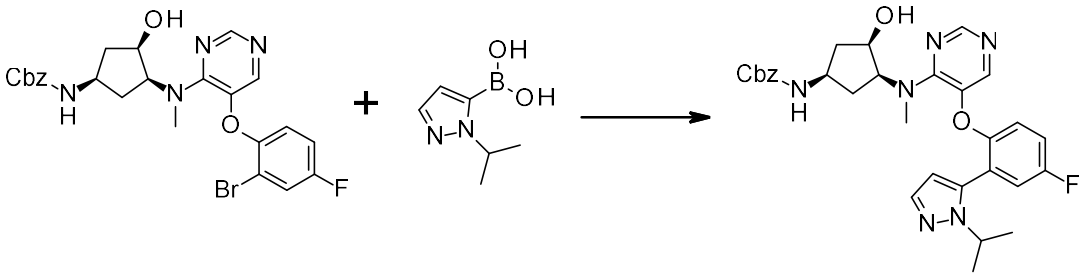
EM (m/z): 437 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-27

(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{4-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Paso 1 {(1R,3S,4R)-3-[(5-{4-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 260



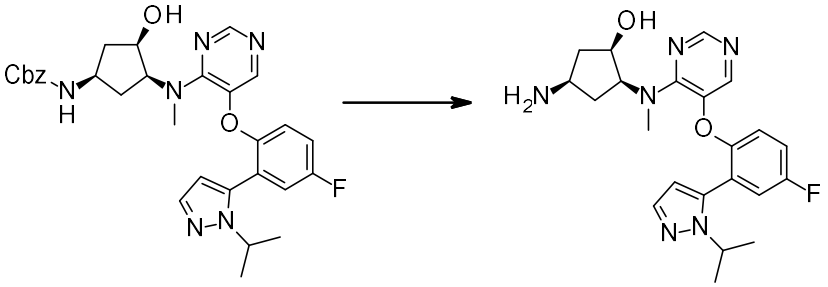
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-25, usando el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia C-25 y ácido 1-isopropilpirazole-5-borónico (CAS: 839714-33-9).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.45 (6H, m), 1.63-1.66 (1H, m), 2.10-2.25 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.26-3.29 (1H, m), 4.00-4.03 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.29-5.31 (1H, m), 6.16-6.16 (1H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.33-7.36 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, s).

EM (m/z): 561 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,2S,4R)-4-amino-2-[(5-{4-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol

Fórmula 261



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.59 (9H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 2.09-2.11 (1H, m), 3.12-3.14 (3H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 4.26-4.27 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76-6.78 (1H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, s), 8.40 (1H, s).

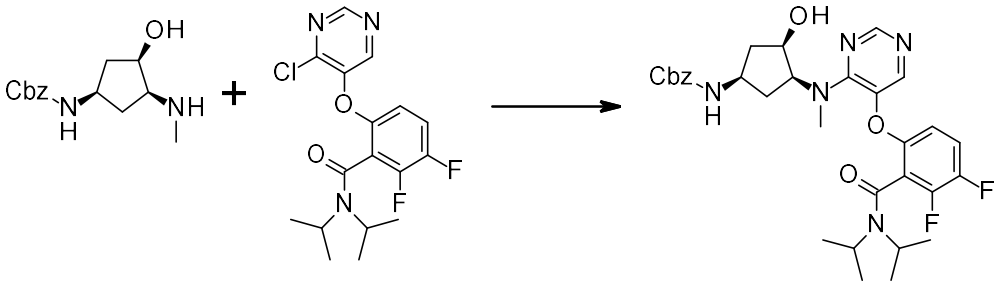
EM (m/z): 427 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-28

6-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-amino-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Paso 1 {(1R,3S,4R)-3-[(5-{2-[di(propan-2-il)carbamoil]-3,4-difluorofenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]-4-hidroxiciclopentil}carbamato de bencilo

Fórmula 262



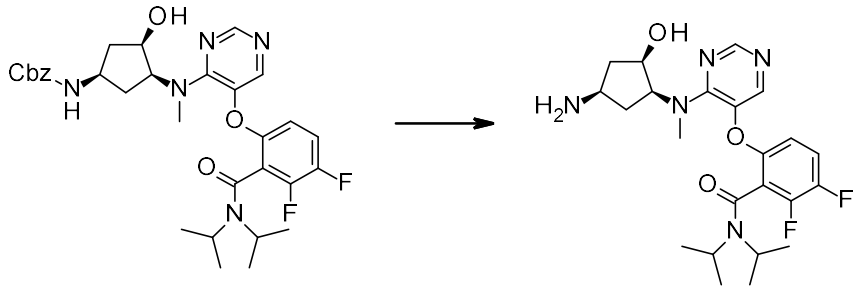
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 14 del ejemplo de referencia A-1 y el compuesto obtenido en el paso 5 del ejemplo de referencia B-10.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.10 (1H, m), 1.20-1.25 (5H, m), 1.43-1.46 (3H, m), 1.53-1.55 (3H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 2.32-2.41 (1H, m), 3.20-3.22 (3H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 4.23-4.47 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.30-5.32 (1H, m), 6.38-6.42 (1H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.30-7.38 (5H, m), 7.89 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 3.7 Hz).

EM (m/z): 598 $(M+H)^+$.

Paso 2 6-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-amino-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida

Fórmula 263

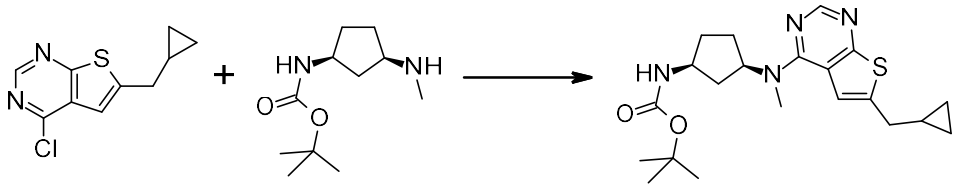


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.
EM (m/z): 464 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-29

[(1S,3R)-3-{[6-(ciclopropilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 264



Al [(1S,3R)-3-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo (200 mg) y el compuesto (210 mg) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia B-2 se añadieron 2-propanol (5 ml) y DIPEA (0.325 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (205 mg) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.27-0.31 (2H, m), 0.60-0.64 (2H, m), 1.02-1.12 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.58-1.71 (2H, m), 1.84-2.13 (3H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.25 (3H,

s), 3.97-4.04 (1H, m), 4.97-5.08 (1H, m), 5.11-5.20 (1H, m), 7.12 (1H, s), 8.39 (1H, s).

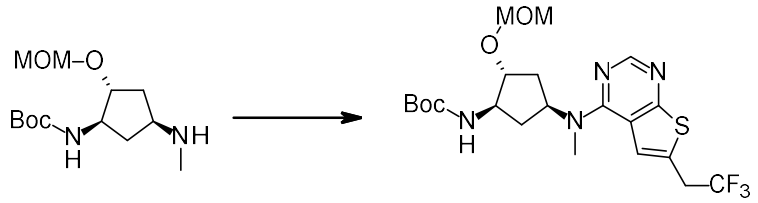
EM (m/z): 403 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-30

Clorhidrato de (1R,2R,4S)-2-amino-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,2R,4S)-2-(metoximetoxi)-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 265

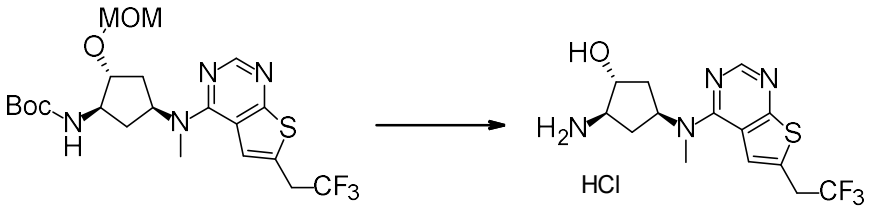


Una mezcla del compuesto (0.370 g) obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia A-12, 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (0.358 g), DIPEA (0.469 ml) y 2-propanol (15.0 ml) se agitó a 100°C durante 10 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.592 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 80°C) δ: 1.40 (9H, s), 1.65-1.73 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 3.95-4.06 (3H, m), 4.60 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.24-5.34 (1H, m), 6.73-6.82 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.34 (1H, s).

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2R,4S)-2-amino-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 266



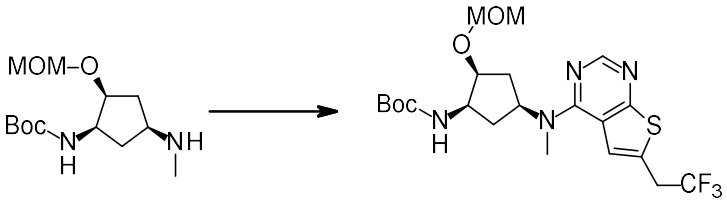
Una mezcla del compuesto (0.162 g) obtenido en el paso anterior 1, cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 5 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, y el residuo se secó para dar el compuesto del título (0.138 g) como un sólido. Esto se usó directamente en el siguiente paso.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-31

(1S,2R,4S)-2-amino-4-{metill[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 [(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 267

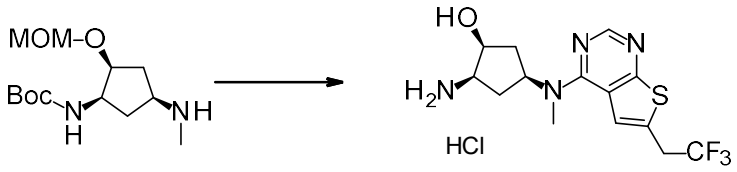


Una mezcla de [(1R,2S,4S)-2-(metoximetoxi)-4-(metilamino)ciclopentil]carbamato de terc-butilo (0.414 g), 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (0.400 g), 2-propanol (15.0 ml) y DIPEA (0.525 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.662 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.75-1.90 (2H, m), 2.24-2.42 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.93-4.03 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.11-5.19 (1H, m), 5.37-5.50 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.42 (1H, s).

Paso 2 (1S,2R,4S)-2-amino-4-{metill[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 268



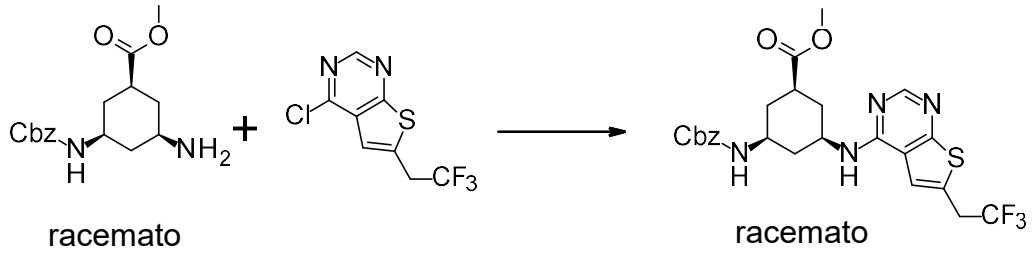
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1. Este compuesto se usó directamente en la siguiente reacción.

EJEMPLO DE REFERENCIA C-32

(1R,3S,5R)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Paso 1 (1S,3S,5R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxilato de metilo (racemato)

Fórmula 269



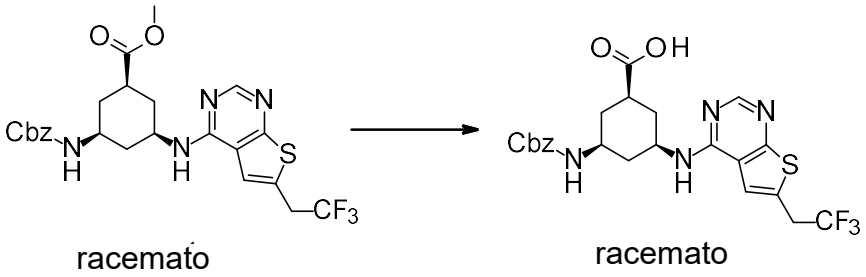
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia A-9 y cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina producida de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell 2015, 27, 589-602.).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.47 (3H, m), 2.31-2.53 (3H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 3.53-3.87 (6H, m), 4.31-4.44 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), 5.00-5.20 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.29-7.40 (5H, m), 8.47 (1H, s).

EM (m/z): 523 $(M+H)^+$.

Paso 2 Ácido (1S,3S,5R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxílico (racemato)

Fórmula 270



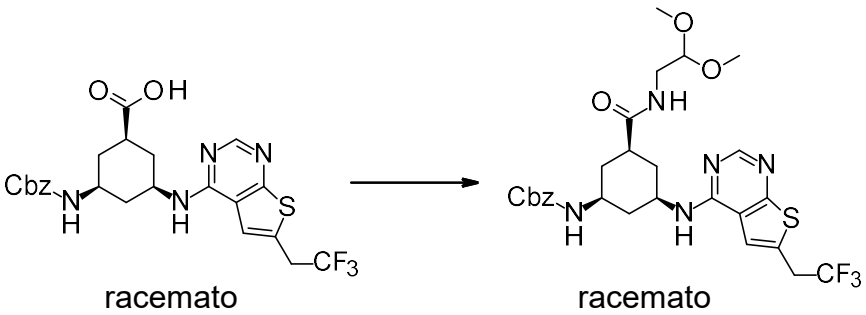
Una mezcla del compuesto (1.00 g) obtenido en el paso anterior 1, THF (15.0 ml) y hidróxido de litio monohidratado (210 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se acidificó (pH3 -4) con ácido clorhídrico 2N (2.00 ml) a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.949 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.15-1.41 (3H, m), 1.96-2.17 (3H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.14-4.27 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.27-7.44 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.86-7.92 (1H, m), 8.34 (1H, s).

EM (m/z) : 509 $(M+H)^+$.

Paso 3 [(1S,3S,5R)-3-[(2,2-dimetoxietil)carbamoil]-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 271



A una solución del compuesto (0.455 g) obtenido en el paso anterior 2 en DMF (4.50

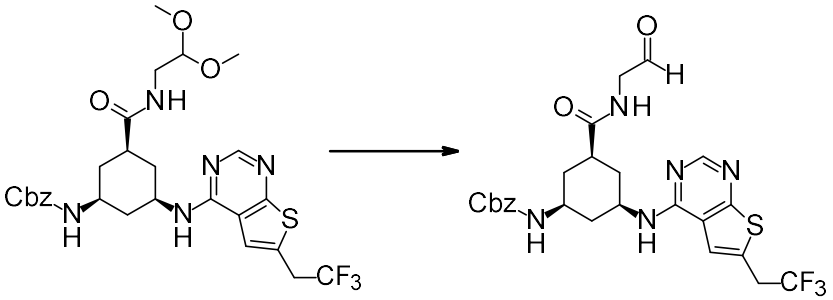
ml) se añadieron sucesivamente COMU (CAS: 1075198-30-9) (0.471 g), DIPEA (0.234 ml) y aminoacetaldehído dimetilacetal (CAS: 22483-09-6) (0.118 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vació en agua, y se extrajo con un solvente mezclado de acetato de etilo/dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (tres veces) y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.491 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.21-1.37 (1H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 2.13-2.29 (2H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 3.33-3.43 (8H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.31-4.47 (2H, m), 4.94-5.10 (3H, m), 5.43-5.60 (1H, m), 5.77-5.87 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 7.28-7.38 (5H, m), 8.46 (1H, s).

EM (m/z): 596 $(M+H)^+$.

Paso 4 [(1S,3S,5R)-3-[(2-oxoetil)carbamoil]-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

Fórmula 272

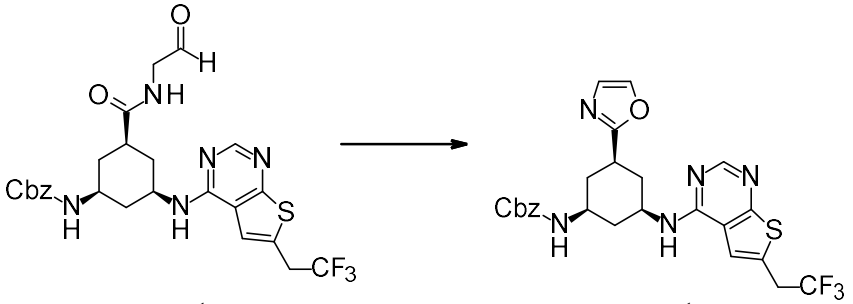


A una solución del compuesto (0.491 g) obtenido en el paso anterior 3 en diclorometano (80.0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (24.0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas adicionales. El solvente se evaporó bajo presión reducida, acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron al residuo obtenido, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó para dar el compuesto del título como un sólido. Esto se usó directamente en el siguiente paso.

EM (m/z): 550 $(M+H)^+$.

Paso 5 [(1S,3S,5R)-3-(1,3-oxazol-2-il)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de bencilo (racemato)

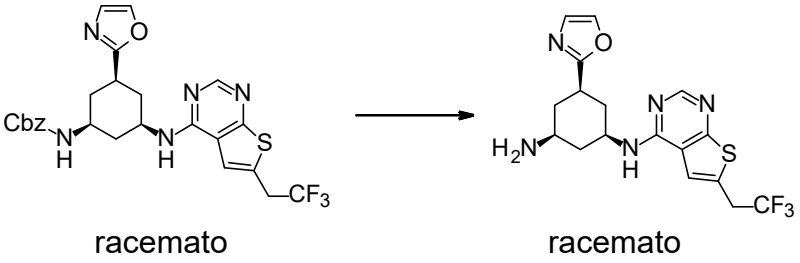
Fórmula 273



A una solución del compuesto (0.382 g) obtenido en el paso anterior 4 en diclorometano (7.00 ml) se añadieron trifenilfosfina (0.273 g), hexacloroetano (CAS: 67-72-1) (0.247 g) y TEA (0.193 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar una mezcla que contiene el producto objetivo como un aceite. Este compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6 (1R,3S,5R)-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Fórmula 274



A una solución del compuesto obtenido en el paso anterior 5 en acetonitrilo (15.0 ml) se añadió yodotrimetilsilano (0.239 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Yodotrimetilsilano adicional (0.239 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a

amino cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.0472 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.72 (5H, m), 2.29-2.44 (2H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 5.11-5.25 (1H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 398 $(M+H)^+$.

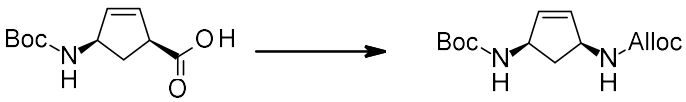
EJEMPLO DE REFERENCIA C-33

[(1R,2R,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo (isómero A)

[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo (isómero B)

Paso 1 (1R,3S)-ciclopent-4-eno-1,3-diilbiscarbamato de terc-butil prop-2-en-1-ilo

Fórmula 275



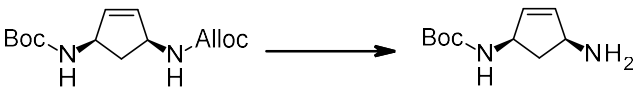
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 del ejemplo de referencia A-6, usando el ácido (1S,4R)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxílico (1.00 g) sintetizado de acuerdo con el método descrito en una literatura (Eur. J. Org. Chem. 2013, 17, 3477-3493).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.46 (11H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 4.60-4.91 (5H, m), 5.21-5.23 (1H, m), 5.30-5.32 (1H, m), 5.79-5.96 (3H, m).

EM (m/z): 183 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Paso 2 [(1R,4S)-4-aminociclopent-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo

Fórmula 276



Una mezcla del compuesto (2.87 g) obtenido en el paso anterior 2, diclorometano

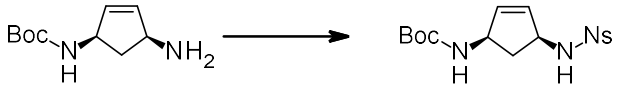
(15 ml), pirrolidina (0.366 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (41 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (1.35 g, que contiene una pequeña cantidad de un estereoisómero) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.18 (1H, m), 1.45 (9H, s), 2.76-2.83 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.61-4.67 (2H, m), 5.77-5.85 (2H, m).

EM (m/z): 199 $(M+H)^+$.

Paso 3 {(1R,4S)-4-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopent-2-en-1-il}carbamato de terc-butilo

Fórmula 277

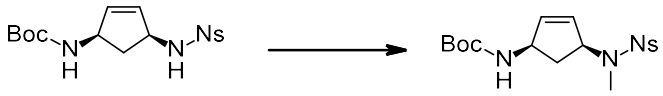


El compuesto del título (que contiene una pequeña cantidad de un estereoisómero) se obtuvo de la misma manera que en el paso 12 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.40 (10H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 4.46-4.49 (2H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 5.76-5.83 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.17-8.18 (1H, m).

Paso 4 {(1R,4S)-4-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopent-2-en-1-il}carbamato de terc-butilo

Fórmula 278



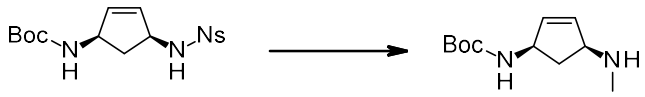
El compuesto del título (que contiene una pequeña cantidad de un estereoisómero) se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.41 (10H, m), 2.71-2.74 (4H, m), 4.58-4.60 (2H, m), 4.97-4.99 (1H, m), 5.69-5.70 (1H, m), 5.89-5.90 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 8.02-8.07 (1H, m).

EM (m/z): 298 $(M+H)^+$.

Paso 5 [(1R,4S)-4-(metilamino)ciclopent-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo

Fórmula 279



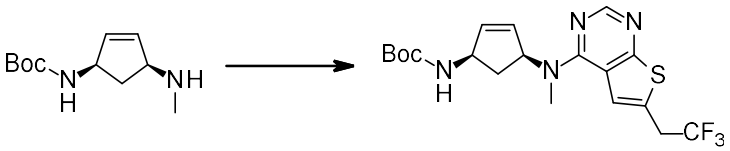
Una mezcla del compuesto (887 mg) obtenido en el paso anterior 4, 4-terc-butilbencenotiol (0.751 ml), carbonato de potasio (1.23 g) y DMF (11.2 ml) se agitó a 40°C durante 2.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (498 mg, que contiene una pequeña cantidad de un estereoisómero) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.23-1.31 (1H, m), 1.45 (9H, s), 2.41-2.44 (3H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 4.64-4.75 (2H, m), 5.82-5.92 (2H, m).

EM (m/z): 213 $(M+H)^+$.

Paso 6 [(1R,4S)-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopent-2-en-1-il]carbamato de terc-butilo

Fórmula 280



A una mezcla del compuesto (622 mg) obtenido en el paso anterior 5 y 2-propanol (23.4 ml) se añadió DIPEA (0.816 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar un sólido (800 mg). 750 mg del sólido obtenido se purificó por columna quiral (DAICEL, CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, n-hexano/2-propanol) para dar el compuesto del título (541 mg) como un sólido.

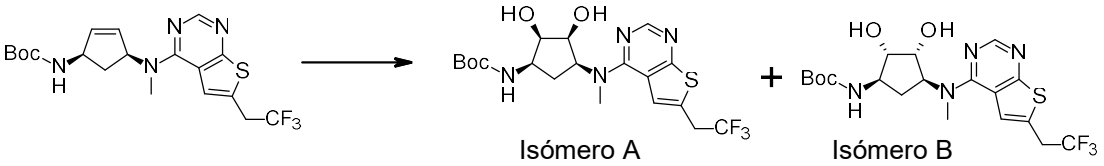
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45-1.48 (10H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.64 (2H, q, J = 10.0 Hz), 4.70-4.72 (2H, m), 5.85-5.86 (1H, m), 5.93-5.98 (2H, m), 7.36 (1H, s), 8.44 (1H, s).

EM (m/z): 429 $(M+H)^+$.

Paso 7 [(1R,2R,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo (isómero A)

[(1R,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]carbamato de terc-butilo (isómero B)

Fórmula 281



Una mezcla del compuesto (172 mg) obtenido en el paso anterior 6, tetraóxido de osmio (solución acuosa 4%) (0.051 ml), N-óxido de 4-metilmorfolina (70.5 mg), acetona (3.6 ml) y agua (0.40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. N-óxido de 4-metilmorfolina (70.5 mg) y tetraóxido de osmio (solución acuosa 4%) (0.13 ml) se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales. Solución acuosa de tiosulfato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (isómero A, un componente eluido al inicio) (44.9 mg), y el compuesto del título (isómero B, un componente eluido posteriormente) (56.4 mg), respectivamente como un sólido.

el isómero A (componente eluido al inicio)

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.46 (9H, s), 2.16-2.18 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.86-3.89 (3H, m), 4.04-4.05 (1H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 5.23-5.27 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.30 (1H, s).

EM (m/z): 463 $(M+H)^+$.

el isómero B (componente eluido posteriormente)

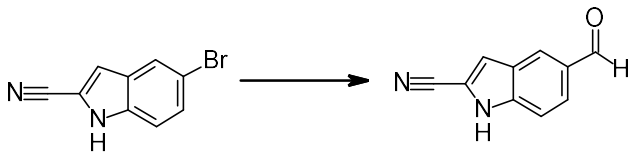
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.46 (9H, s), 1.60-1.67 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J = 15.5, 6.7 Hz), 3.33 (3H, s), 3.80 (1H, td, J = 7.7, 3.7 Hz), 3.85-3.93 (3H, m), 4.30 (1H, dd, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.04 (1H, q, J = 9.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.32 (1H, s).

EM (m/z): 463 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-1

5-formil-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 282



Se colocó hidruro de sodio (pureza 55%, 628 mg) en un recipiente de reacción, el recipiente se sometió a sustitución de nitrógeno y se le añadió THF (30 ml) mientras se enfriaba con hielo. Una solución de THF (42 ml) de 5-bromo-1H-indol-2-carbonitrilo (1.59 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (WO 2014/164749) se añadió a gotas a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución de reacción se enfrió a -78°C, terc-butil-litio (1.65 mol/l, solución de n-pentano, 10.9 ml) se añadió a gotas a la misma sobre 20 min, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 45 min. DMF (2.8 ml) se añadió a gotas a la misma sobre 5 min, y la mezcla se agitó a -78°C durante 45 min. Ácido acético (4.1 ml) se añadió a gotas a la misma, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5N se añadieron a la solución de reacción. La sustancia insoluble se removió por filtración, y el filtrado se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (946 mg) como un sólido.

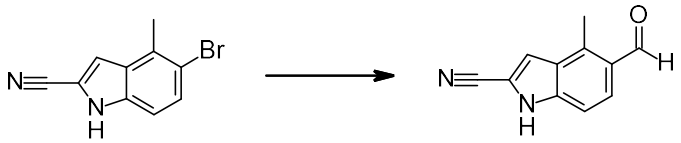
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 7.61-7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.35 (1H, s), 10.02 (1H, s), 12.90 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-2

5-formil-4-metil-1-{[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}-1H-indol-2-carbonitrilo

Paso 1 5-formil-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 283

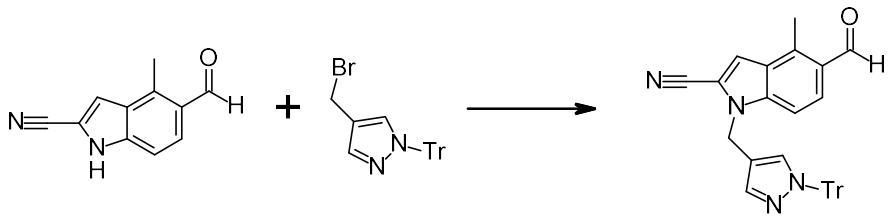


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-1, usando 5-bromo-4-metil-1H-indol-2-carbonitrilo (1.22 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell 2015, 27, 589-602.).

^{1}H-RMN (CD_3CN) δ: 2.85 (3H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.37 (1H, s).

Paso 2 5-formil-4-metil-1-{[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 284



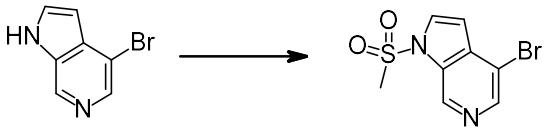
Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla del compuesto (0.250 g) obtenido en el paso anterior 1, carbonato de cesio (0.619 g) y DMF (50 ml) se añadió una mezcla de 4-(bromometil)-1-(trifenilmetil)-1H-pirazol (0.821 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (J. Med. Chem. 2016, 59(3), 892-913.) y DMF (90 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/dietil éter. El sólido de la capa orgánica se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.369 g) como un sólido. El filtrado se concentró, dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.193 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.88 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.07-7.09 (6H, m), 7.26-7.31 (10H, m), 7.37 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 9.1 Hz), 10.42 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-3

4-bromo-1-(metanosulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

Fórmula 285



A una mezcla de 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (CAS: 69872-17-9) (401 mg), DIPEA (1.05 ml) y diclorometano (15 ml) se añadió a gotas cloruro de metanosulfonilo (0.281 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (394 mg) como un sólido.

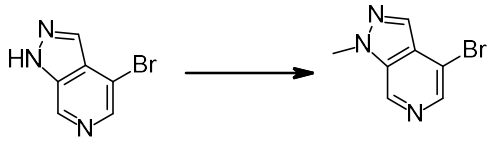
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.24 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.59 (1H, s), 9.17 (1H, s).

EM (m/z): 275, 277 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-4

4-bromo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Fórmula 286



A una mezcla de 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (CAS: 1032943-43-3) (262 mg), carbonato de cesio (863 mg) y DMF (6.5 ml) se añadió a gotas yoduro de metilo (CAS: 74-88-4) (0.107 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, agua se añadió a la solución de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna

de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (160 mg) como un aceite.

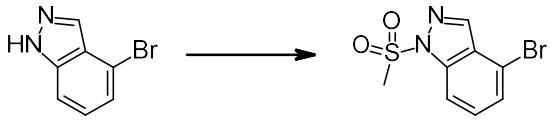
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.21 (3H, s), 8.06 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.89 (1H, s).

EM (m/z): 212, 214 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-5

4-bromo-1-(metanosulfonil)-1H-indazol

Fórmula 287



A una suspensión de hidruro de sodio (CAS: 7646-69-7) (pureza del 55%, 734 mg) y DMF (100 ml) se añadió 4-bromoindazol (3.00 g) poco a poco con enfriamiento con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y cloruro de metanosulfonilo (2.27 g) se añadió a gotas a la misma con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la solución de reacción se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1N con enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2.93 g) como un sólido.

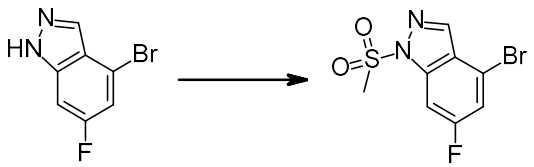
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.30 (3H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.32 (1H, s).

EM (m/z): 275, 277 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-6

4-bromo-6-fluoro-1-(metanosulfonil)-1H-indazol

Fórmula 288



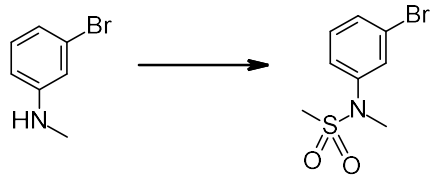
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-5, usando 4-bromo-6-fluoro-1H-indazol (CAS: 885520-35-4).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.32 (3H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.2 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-7

N-(3-bromofenil)-N-metilmetanosulfonamida

Fórmula 289



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-3, usando 3-bromo-N-metil-anilina.

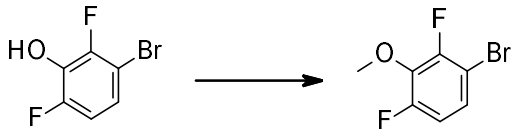
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.98 (3H, s), 3.24 (3H, s), 7.33-7.46 (2H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.61-7.65 (1H, m).

EM (m/z): 264, 266$(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-8

1-bromo-2,4-difluoro-3-metoxibenceno

Fórmula 290



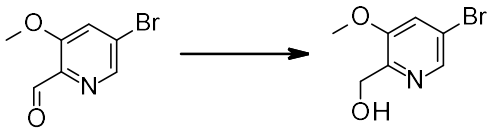
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-4, usando 3-bromo-2,6-difluoro-fenol.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.01 (3H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 7.19-7.20 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-9

(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)metanol

Fórmula 291



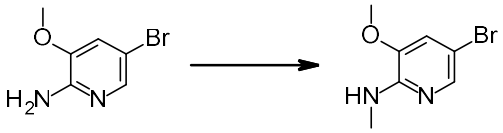
Una mezcla de 5-bromo-3-metoxipiridina-2-carbaldehído (1.22 g), borohidruro de sodio (0.214 g) y etanol (20.0 ml) se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Ácido clorhídrico 1N se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.819 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.87 (3H, s), 3.94 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.69 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.5 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-10

5-bromo-3-metoxi-N-metilpiridin-2-amina

Fórmula 292



A una mezcla de 5-bromo-3-metoxi-piridin-2-amina (1.00 g) y THF (25.0 ml) se añadió hidruro de sodio (pureza del 55%, 0.431g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 10 min. Yoduro de metilo (0.370 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Hielo se añadió a la solución de reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.960 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.96-3.01 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.85-4.98 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz).

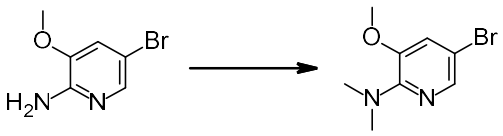
EM (m/z): 217, 219 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-11

4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]benzaldehído

Paso 1 5-bromo-3-metoxi-N,N-dimetilpiridin-2-amina

Fórmula 293



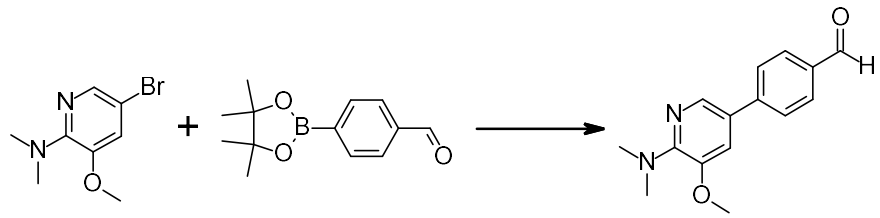
A una mezcla de 5-bromo-3-metoxipiridin-2-amina (3.00 g) y THF (75 ml) se añadió hidruro de sodio (pureza 55%, 2.58 g) con enfriamiento con hielo. Después 10 min, yoduro de metilo (2.77 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3.41 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.97 (6H, s), 3.83 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.86 (1H, s).

EM (m/z): 231, 233 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]benzaldehído

Fórmula 294



Una mezcla de 5-bromo-3-metoxi-N,N-dimetilpiridin-2-amina (3.41 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (3.49 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.71 g), carbonato de sodio (6.26 g), agua (62 ml) y 1,4-dioxano (184 ml) se agitó bajo una atmósfera de

nitrógeno a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). El residuo obtenido se suspendió en n-hexano/acetato de etilo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (2.37 g) como un sólido.

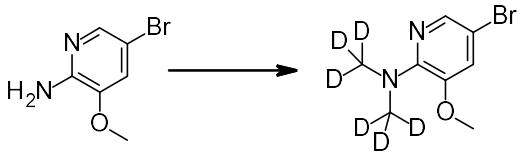
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.08 (6H, s), 3.94 (3H, s), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s).

EM (m/z): 257 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-12

5-bromo-3-metoxi-N,N-bis[($^2H_3$)metil]piridin-2-amina

Fórmula 295



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia D-11 excepto que yoduro de metilo-D3 (CAS: 865-50-9) se usó en lugar de yodometano.

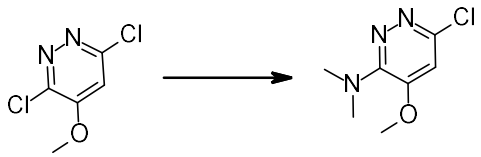
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.84 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8 Hz).

EM (m/z): 237, 239 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-13

6-cloro-4-metoxi-N,N-dimetilpiridazin-3-amina

Fórmula 296



Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (CAS: 70952-62-4) (0.506 g) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (J. Org. Chem. 2014, 79, 10311-10322), THF (2.1 ml) y dimetilamina (CAS: 124-40-3) (concentración 2.0 mol/l, solución de THF, 2.1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Entonces, dimetilamina adicional (CAS: 124-40-3)

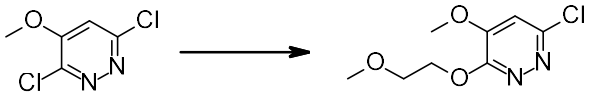
(concentración 2.0 mol/l, solución de THF, 6.4 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Entonces, dimetilamina adicional (CAS: 124-40-3) (concentración 2.0 mol/l, solución de THF, 8.4 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.110 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.08 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.65 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-14

6-cloro-4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)piridazina

Fórmula 297



A una suspensión de hidruro de sodio (pureza del 55%, 203 mg) y tolueno (40 ml) se añadió 2-metoxietanol (0.330 ml) poco a poco con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y 3,6-dicloro-4-metoxi-piridazina (750 mg) se añadió a la misma poco a poco con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y la solución de reacción se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1N con enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (295 mg) como un sólido.

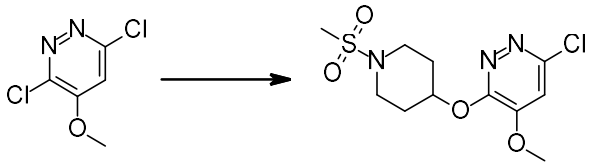
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.44 (3H, s), 3.82 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.76 (1H, s).

EM (m/z): 219 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-15

6-cloro-3-{[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]oxi}-4-metoxipiridazina

Fórmula 298



A una solución de hidruro de sodio (pureza del 55%, 156 mg) en tolueno (10 ml) se añadió 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ol (561 mg) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 min. 3,6-Dicloro-4-metoxi-piridazina (400 mg) se añadió a la misma a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (288 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.01-2.04 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.18-3.24 (2H, m), 3.54-3.58 (2H, m), 3.94 (3H, s), 5.43-5.47 (1H, m), 6.78 (1H, s).

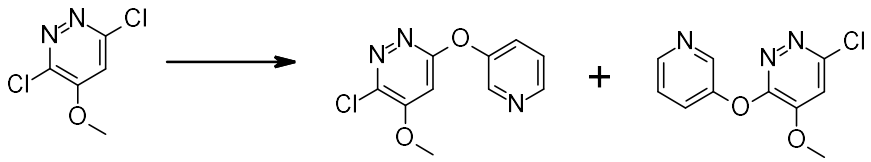
EM (m/z): 322, 324 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-16

4-{5-metoxi-6-[(piridin-3-il)oxi]piridazin-3-il}benzaldehído

Paso 1 6-cloro-4-metoxi-3-[(piridin-3-il)oxi]piridazina, 3-cloro-4-metoxi-6-[(piridin-3-il)oxi]piridazina

Fórmula 299

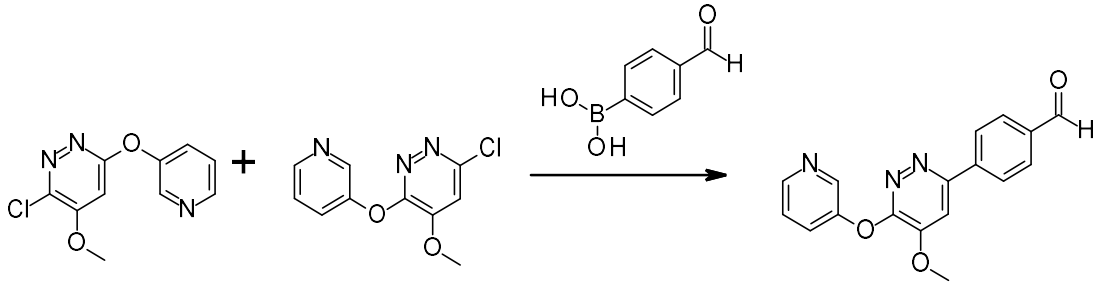


Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (300 mg), 3-hidroxipiridina (159 mg), DMF (11.2 ml) y carbonato de potasio (463 mg) se agitó a 120°C durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar una mezcla (88.6 mg) del título de los dos isómeros como un sólido. Esto se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2 4-{5-metoxi-6-[(piridin-3-il)oxi]piridazin-3-il}benzaldehído

Fórmula 300

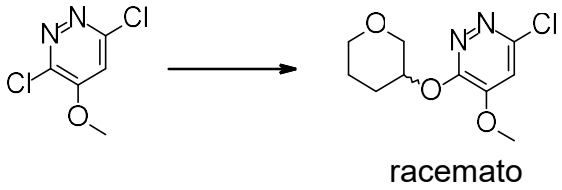


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia D-11, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.
EM (m/z): 308 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-17

6-cloro-4-metoxi-3-[(oxan-3-il)oxi]piridazina(racemato)

Fórmula 301



racemato

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-15 excepto que 3-hidroxitetrahidropirano se usó en lugar de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ol.

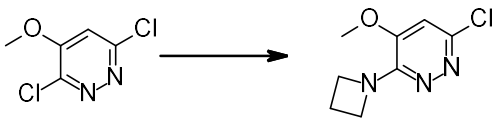
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.90-1.98 (3H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 3.62-3.90 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.31-5.36 (1H, m), 6.76 (1H, s).

EM (m/z): 245, 247 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-18

3-(azetidin-1-il)-6-cloro-4-metoxipiridazina

Fórmula 302



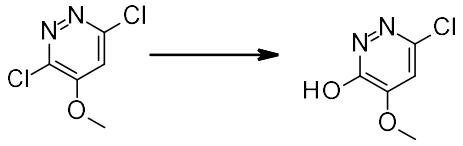
Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxi-piridazina (4.00 g), azetidina (4.98 g), THF (40 ml) y DIPEA (2.43 ml) se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.498 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.38 (2H, quint., J = 7.4 Hz), 3.83 (3H, s), 4.24 (4H, t, J = 7.4 Hz), 6.53 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-19

6-cloro-4-metoxipiridazin-3-ol

Fórmula 303



Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (2.00 g) y ácido acético (40 ml) se agitó a 110°C durante 3.5 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se suspendió en diclorometano, y la sustancia insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.572 g) como un sólido.

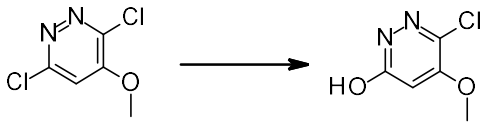
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.85 (3H, s), 6.91 (1H, s), 13.04 (1H, br s).

EM (m/z) : 161, 163 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-20

6-cloro-5-metoxipiridazin-3-ol

Fórmula 304



A una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxi-piridazina (2.00 g) y acetato de potasio (1.21 g) se añadieron ácido acético (29 ml)/agua (5.8 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 140°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, agua se añadió a la solución de reacción, y el sólido insoluble se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (739 mg) como un sólido.

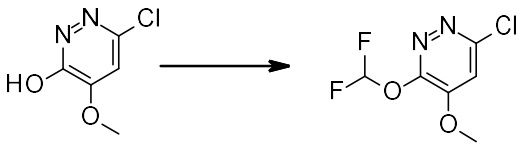
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.87 (3H, s), 6.38 (1H, s), 12.83 (1H, s).

EM (m/z): 161, 163 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-21

6-cloro-3-(difluorometoxi)-4-metoxipiridazina

Fórmula 305



A una mezcla del compuesto (0.570 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-19, solución acuosa de hidróxido de potasio 50% (3.5 ml), agua (3.5 ml) y acetonitrilo (7.0 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de difluorometilo (CAS: 1885-46-7) (1.35 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Trifluorometanosulfonato de difluorometilo (1.35 ml) se añadió a la misma a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego a 60°C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.130 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 71.7 Hz).

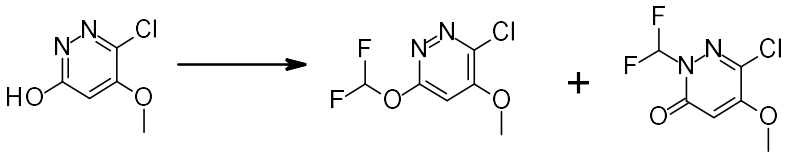
EM (m/z) : 211, 213 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-22

3-cloro-6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridazina (isómero A)

6-cloro-2-(difluorometil)-5-metoxipiridazin-3(2H)-ona (isómero B)

Fórmula 306



A una mezcla del compuesto (200 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-20 y acetonitrilo (2.5 ml) se añadieron solución acuosa de hidróxido de potasio 50% (1.25 ml) y agua (1.25 ml). Trifluorometanosulfonato de difluorometilo (0.475 ml) se añadió a la misma con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (isómero A, un componente eluido al inicio, 139 mg), y el compuesto del título (isómero B, un componente eluido posteriormente, 46.5 mg), respectivamente como un sólido.

El isómero A ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 71.8 Hz).

EM (m/z): 211, 213 $(M+H)^+$.

el isómero B ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.94 (3H, s), 6.12 (1H, s), 7.59 (1H, t, J = 58.3 Hz).

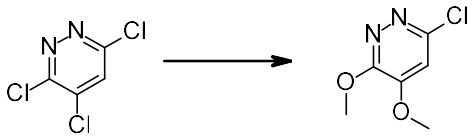
EM (m/z): 211, 213 $(M+H)^+$.

Las fórmulas estructurales del isómero A y el isómero B son estructuras estimadas, y la fórmula estructural del isómero A y la fórmula estructural del isómero B pueden intercambiarse. Lo mismo se aplica a los pasos siguientes (el ejemplo de referencia D-59 y el ejemplo de referencia D-60, y ejemplos 110 y 111).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-23

6-cloro-3,4-dimetoxipiridazina

Fórmula 307



3,4,6-Tricloropiridazina (CAS: 6082-66-2) (2.57 g) se disolvió en metanol (50 ml), y metóxido de sodio (CAS: 124-41-4) (1.56 g) se añadió a la misma. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, acetato de etilo y solución saturada acuosa de cloruro de amonio se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a una operación de separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo), y el sólido obtenido se suspendió en n-hexano/acetato de etilo. La sustancia insoluble se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (1.10 g) como un sólido.

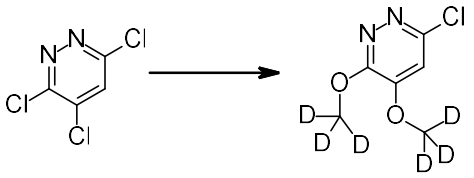
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 4.16 (3H, s), 6.77 (1H, s).

EM: m/z 175, 177 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-24

6-cloro-3,4-bis[($^2H_3$)metiloxi]piridazina

Fórmula 308



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-23 excepto que metanol-D3 se usó en lugar de metanol.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 6.77 (1H, s).

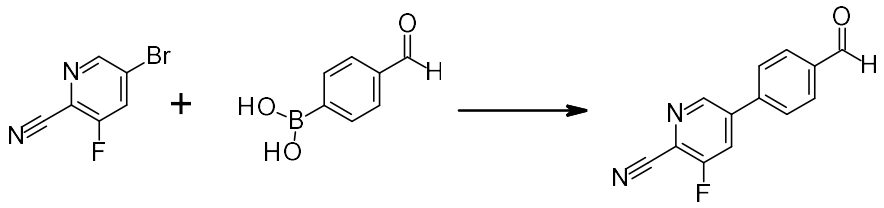
EM (m/z): 181, 183 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-25

5-(4-formilfenil)-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Paso 1 3-fluoro-5-(4-formilfenil)piridina-2-carbonitrilo

Fórmula 309

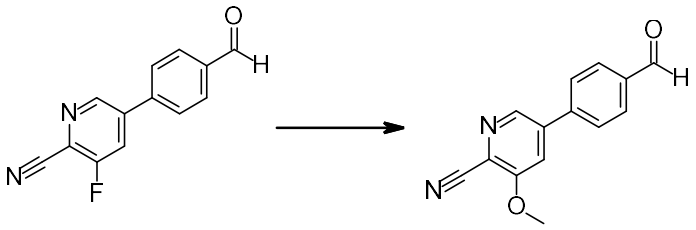


Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-piridina-2-carbonitrilo (CAS: 886373-28-0) (2.00 g), ácido (4-formilfenil)borónico (1.49 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.15 g), carbonato de sodio (3.16 g), agua (8.0 ml) y 1,4-dioxano (24 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). La fracción se concentró, y el sólido obtenido se sometió a lavado con suspensión con n-hexano para dar el compuesto del título (1.28 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.82-8.83 (1H, m), 10.12 (1H, s).

Paso 2 5-(4-formilfenil)-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Fórmula 310



Una mezcla del compuesto (0.250 g) obtenido en el paso anterior 1, carbonato de potasio (0.458 g) y metanol (10.0 ml) se agitó a 70°C durante 10 min. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en

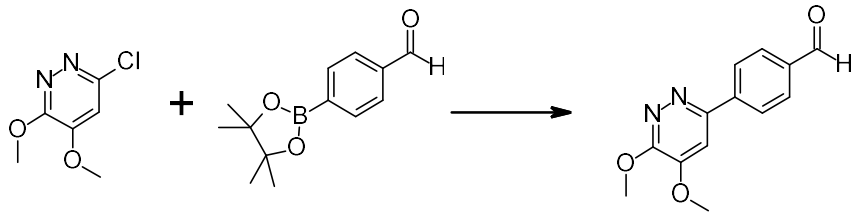
columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.163 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.07 (3H, s), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.11 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-26

4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)benzaldehído

Fórmula 311



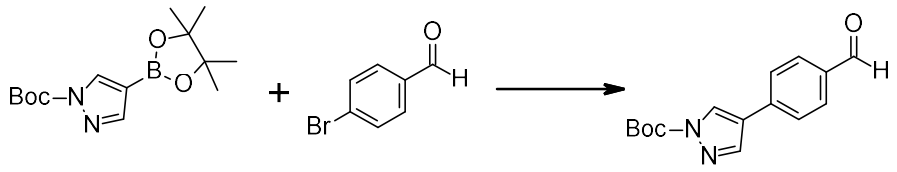
Una mezcla del compuesto (1.10 g) obtenido en el ejemplo de referencia D—23, 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (CAS: 128376-64-7) (2.17 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (CAS: 14221-01-3) (0.720 g), carbonato de sodio (1.70 g), 1,2-dimetoxietano (30 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100°C durante 5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, salmuera saturada se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol), y el sólido obtenido se suspendió en n-hexano/acetato de etilo. El sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (1.21 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 4.26 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.99-8.04 (2H, m), 8.15-8.20 (2H, m), 10.10 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-27

4-(4-formilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo

Fórmula 312



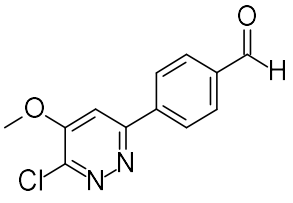
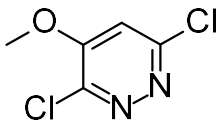
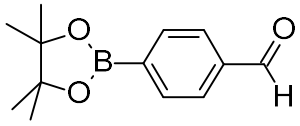
Una mezcla de 1-boc-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1.43 g), 4-bromobenzaldehído (150 mg), carbonato de cesio (3.17 g), aducto de diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceneo]paladio(II) (397 mg), 1,4-dioxano (25.6 ml) y agua (2.56 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (842 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.69 (9H, s), 7.70 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.92 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.43 (1H, s), 10.02 (1H, s).

EM (m/z): 173 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Los productos descritos en la siguiente tabla 1-1 a la tabla 1-12 se produjeron a partir de la materia prima 1 y la materia prima 2 descritas en las tablas, de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-26 o D-27.

TABLA 1-1

Ej. Ref. No.	Producto	Materia Prima 1	Materia Prima 2
	Nombre de Compuesto, NMR, MS		
D-28		 CAS:70952-62-4	 CAS:128376-64-7
	4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.11 (3H, s), 7.29 (1H, s), 8.01-8.07 (2H, m), 8.17-8.24 (2H, m), 10.12 (1H, s). EM (m/z): 249, 251 $(M+H)^+$.		

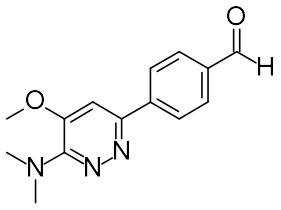
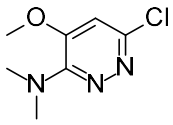
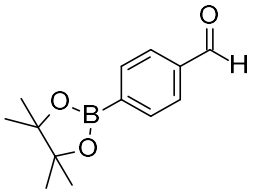
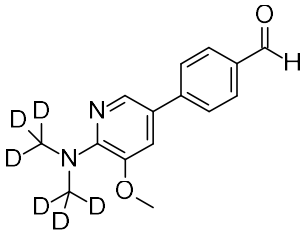
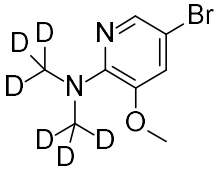
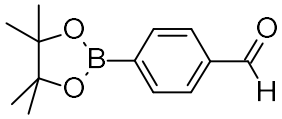
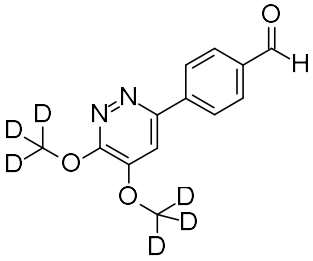
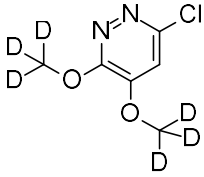
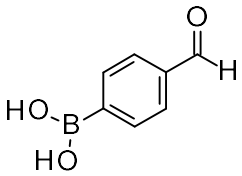
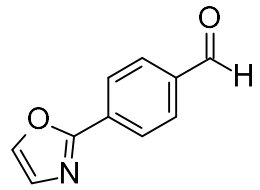
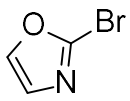
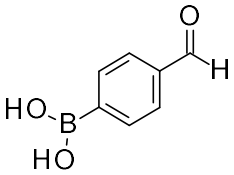
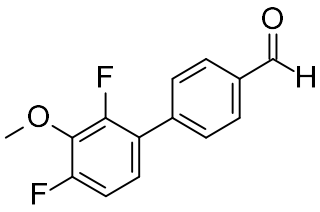
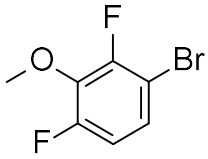
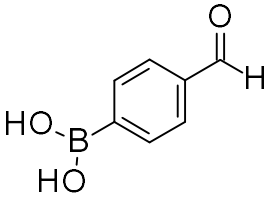
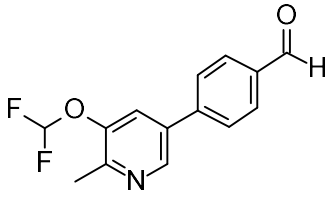
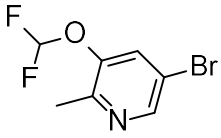
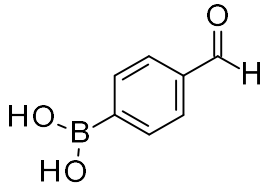
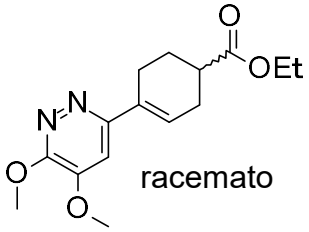
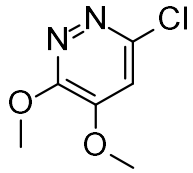
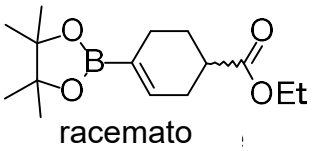
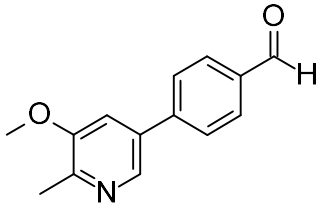
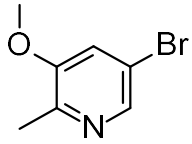
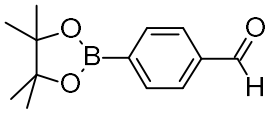
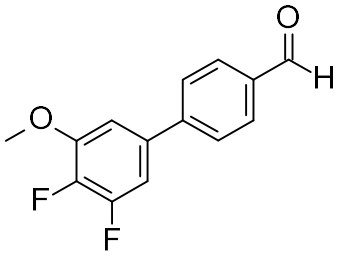
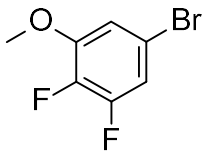
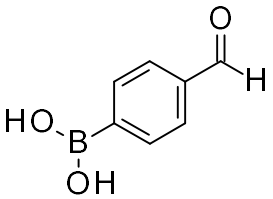
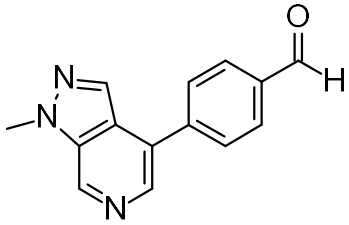
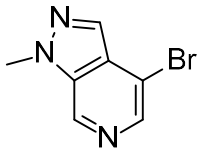
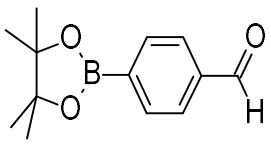
D-29		 Ej. de Referencia D-13	 CAS:128376-64-7
	4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridazin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.20 (6H, s), 4.01 (3H, s), 7.09 (1H,s), 7.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.08 (1H, s). EM (m/z): 258 $(M+H)^+$.		
D-30		 Ej. de Referencia D-12	 CAS:128376-64-7
	4-(6-{bis[(^{2}H$_3$)metil]amino}-5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.93 (3H, s), 7.23 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.04 (1H, s). EM (m/z): 263 $(M+H)^+$.		
D-31		 Ej. de Referencia D-24	 CAS:87199-17-5
	4-{5,6-bis[(^{2}H$_3$)metiloxi]piridazin-3-il}benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.20 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.10 (1H, s). EM (m/z): 251 $(M + H)^+$.		

TABLA 1-2

D-32		 CAS:125533-82-6	 CAS:87199-17-5
	4-(1,3-oxazol-2-il)benzaldehído ^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 7.50 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, s), 10.08 (1H, s). EM (m/z): 174 $(M+H)^+$.		
D-33		 CAS:221221-00-7	 CAS:87199-17-5
	2',4'-difluoro-3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.05 (3H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.96-7.97 (2H, m), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 249 $(M+H)^+$.		
D-34		 CAS:1211536-99-0	 CAS:87199-17-5
	4-[5-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.60 (3H, s), 6.63 (1H, t, J = 72.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.64 (1H, s), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 264 $(M+H)^+$.		
D-35	 racemato		 racemato CAS:1049004-32-1

		Ej. de Referencia D-23	
	4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohex-3-ene-1-carboxilato de etilo (racemato) ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.79-1.90 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m),6.90 (1H, s), 2.51-2.56 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.16-4.22 (5H, m), 6.43-6.47 (1H, m). EM (m/z): 293 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-3

D-36		 CAS:1150617-80-3	 CAS:128376-64-7
	4-(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.53 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.08 (1H, s).		
D-37		 CAS:261762-35-0	 CAS:87199-17-5
	3',4'-difluoro-5'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99 (3H, s), 6.97-7.07 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 249 $(M+H)^+$.		
D-38		 Ej. de Referencia D-4	 CAS:128376-64-7
	4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)benzaldehído		

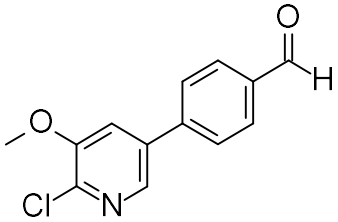
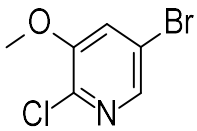
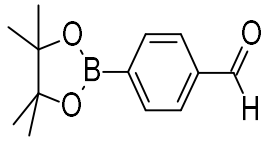
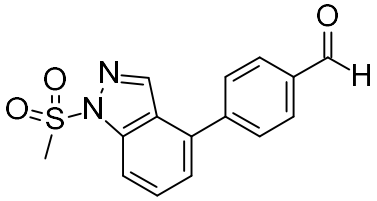
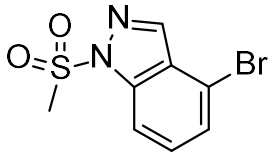
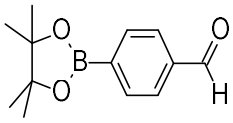
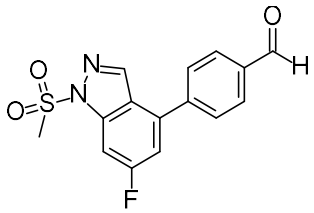
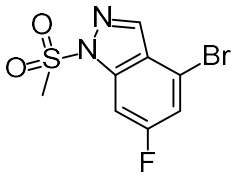
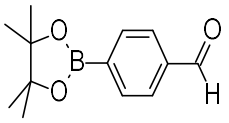
	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.27 (3H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.13 (1H, s). EM (m/z): 238 $(M+H)^+$.		
D-39		 CAS:286947-03-3	 CAS:128376-64-7
	4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($DMSO-D_6$) δ: 4.02 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s). EM (m/z): 248, 250 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-4

D-40		 Ej. de Referencia D-5	 CAS:128376-64-7
	4-[1-(metansulfonil)-1H-indazol-4-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.32 (3H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 6.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 10.13 (1H, s). EM (m/z): 301 $(M+H)^+$.		
D-41		 Ej. de Referencia D-6	 CAS:128376-64-7
	4-[6-fluoro-1-(metansulfonil)-1H-indazol-4-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.34 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.13 (1H, s). EM (m/z): 319 $(M+H)^+$.		

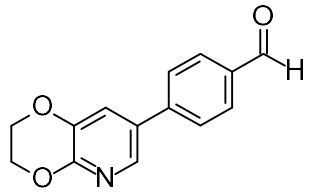
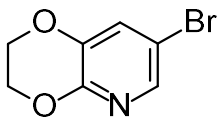
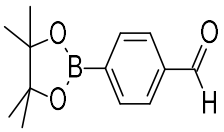
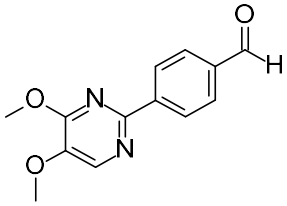
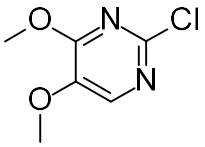
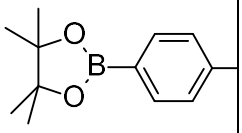
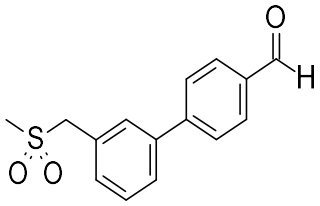
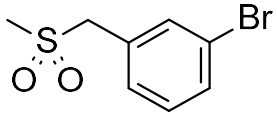
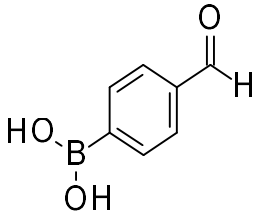
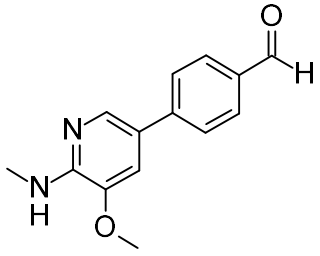
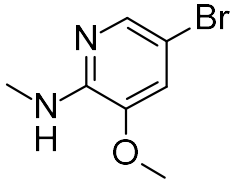
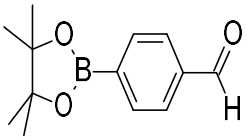
D-42		 CAS:95897-49-7	 CAS:128376-64-7
	4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.30-4.33 (2H, m), 4.46-4.48 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s). EM (m/z): 242 $(M+H)^+$.		
D-43		 CAS:1333240-17-7	 CAS:128376-64-7
	4-(4,5-dimetoxipirimidin-2-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.00 (3H, s), 4.19 (3H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.09 (1H, s). EM (m/z): 245 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-5

D-44		 CAS:153435-84-8	 CAS:87199-17-5
	3'-[(metansulfonil)metil][1,1'-bifenil]-4-carbaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.81 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.44-7.55 (2H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 275 $(M+H)^+$.		
D-45		 Ej. de Referencia D-10	 CAS:128376-64-7

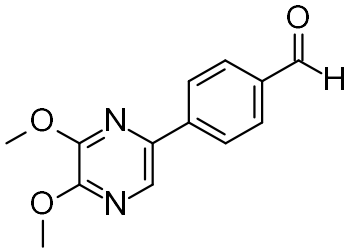
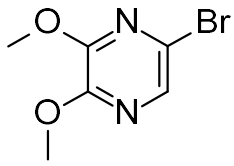
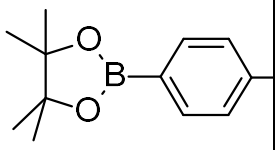
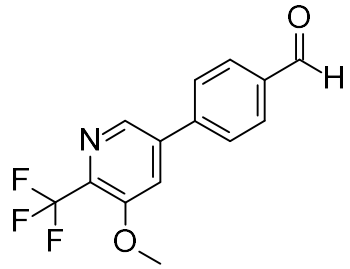
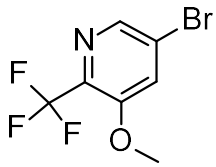
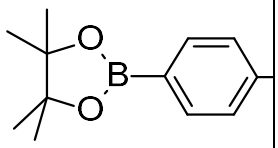
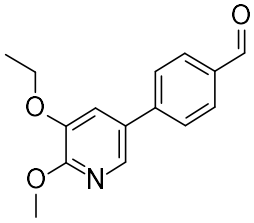
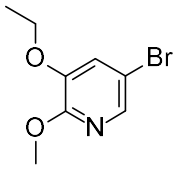
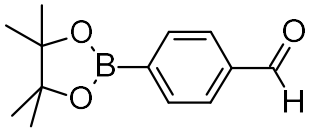
	4-[5-metoxi-6-(metilamino)piridin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.09 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.93 (3H, s), 5.12 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.02 (1H, s). EM (m/z): 243 $(M+H)^+$.		
D-46		 CAS:89466-19-3	 CAS:128376-64-7
	4-(5,6-dimetoxipirazin-2-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.10 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 10.06 (1H, s). EM (m/z): 245 $(M+H)^+$.		
D-47		 CAS:944805-61-2	 CAS:128376-64-7
	4-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.11 (3H, s), 7.67-7.76 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 8.55-8.63 (1H, m), 10.08 (1H, s). EM (m/z): 282 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-6

D-48		 CAS:909854-18-8	 CAS:128376-64-7
	4-(5-etoxi-6-metoxipiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.08 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68-7.72 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.06 (1H, s). EM (m/z) : 258 $(M+H)^+$.		

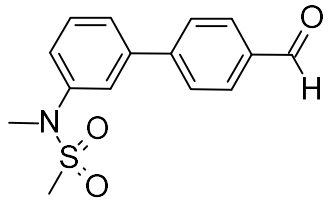
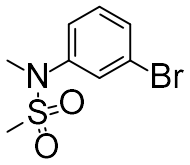
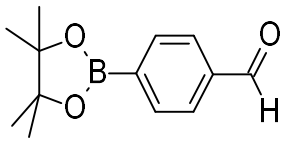
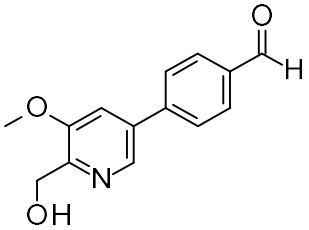
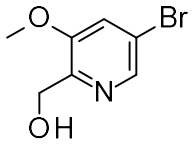
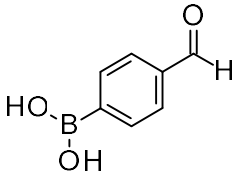
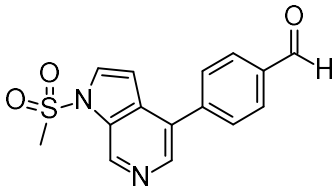
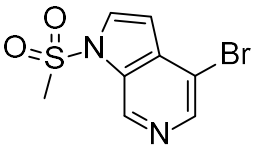
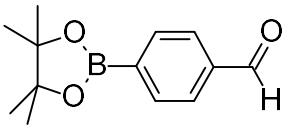
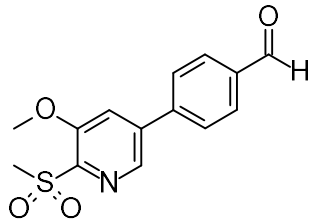
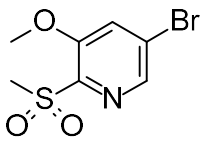
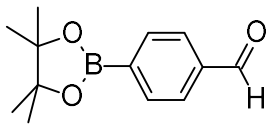
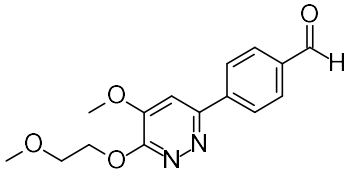
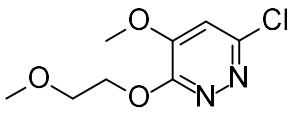
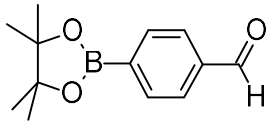
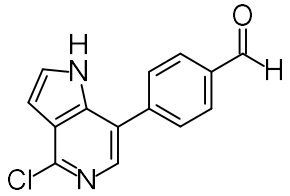
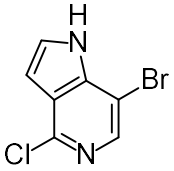
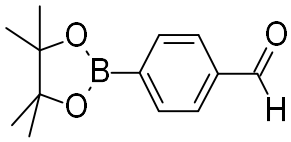
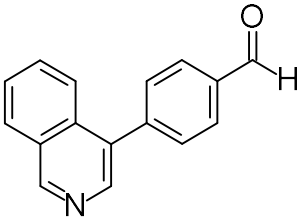
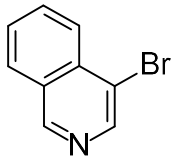
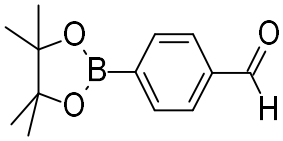
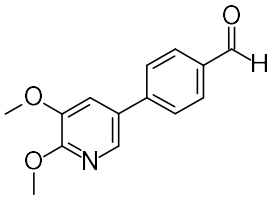
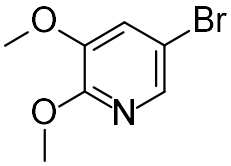
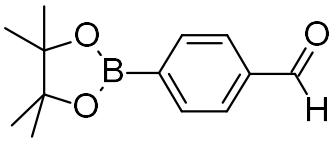
D-49		 Ej. de Referencia D-7	 CAS:128376-64-7
	N-(4'-formil[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metilmetansulfonamida ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.90 (3H, s), 3.40 (3H, s), 7.40-7.44 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 290 $(M+H)^+$.		
D-50		 Ej. de Referencia D-9	 CAS:87199-17-5
	4-[6-(hidroximetil)-5-metoxipiridin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 4.18 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, s), 10.09 (1H, s).13H		
D-51		 Ej. de Referencia D-3	 CAS:128376-64-7
	4-[1-(metansulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.12 (1H, s).		

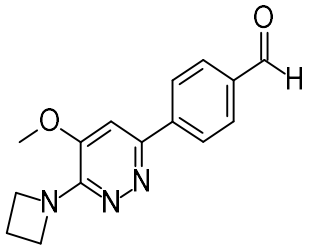
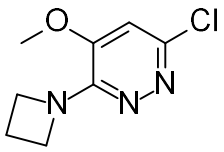
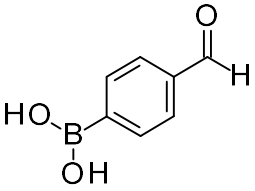
TABLA 1-7

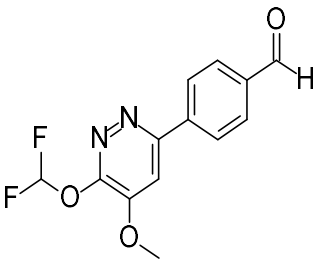
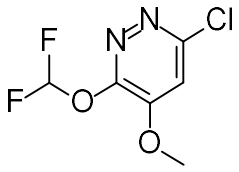
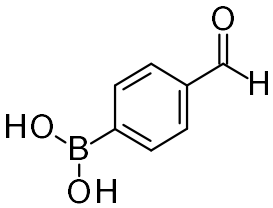
D-52		 CAS:1446002-37-4	 CAS:128376-64-7
	4-[6-(metansulfonil)-5-metoxipiridin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.35 (3H, s), 4.10 (3H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.11 (1H, s). EM (m/z): 292 $(M+H)^+$.		
D-53		 Ej. de Referencia D-14	 CAS:128376-64-7
	4-[5-metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.47 (3H, s), 3.88 (2H, dd, J = 5.2, 4.0 Hz), 4.03 (3H, s), 4.78-4.81 (2H, m), 7.19 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.10 (1H, s). EM (m/z): 289 $(M+H)^+$.		
D-54		 CAS:1000342-04-0	 CAS:128376-64-7
	4-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)benzaldehído ^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 6.69 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 3.1, 2.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.08 (1H, br s). EM (m/z): 257 $(M+H)^+$.		
D-55		 CAS:1532-97-4	 CAS:128376-64-7
	4-(isoquinolin-4-il)benzaldehído		

	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.65-7.75 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.51 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.14 (1H, s). EM (m/z): 234 $(M+H)^+$.

TABLA 1-8

<table>
<tr><td>D-56</td><td>  </td><td> 
CAS:52605-98-8</td><td> 
CAS:128376-64-7</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)benzaldehído

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.06 (1H, s). EM (m/z): 244 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>D-57</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-18</td><td> 
CAS:87199-17-5</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">4-[6-(azetidin-1-il)-5-metoxipiridazin-3-il]benzaldehído

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.43 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.35 (4H, t, J = 7.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.07 (1H, s).</td></tr>
<tr><td>D-58</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-21</td><td> 
CAS:87199-17-5</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">4-[6-(difluorometoxi)-5-metoxipiridazin-3-il]benzaldehído

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.09 (3H, s), 7.33 (1H, s), 7.73 (1H, t, J = 71.7 Hz), 8.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 10.12 (1H, s). EM (m/z) : 281 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

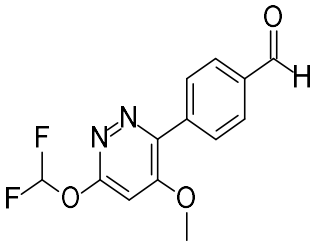
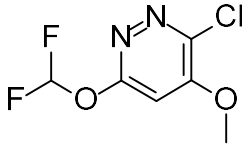
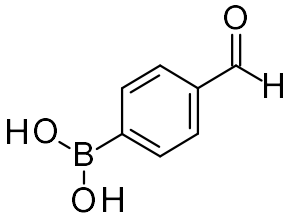
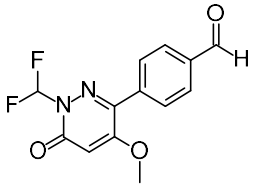
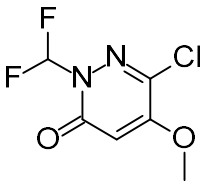
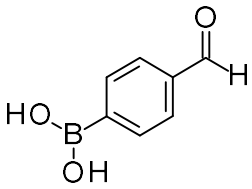
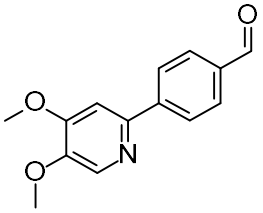
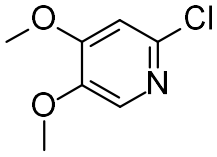
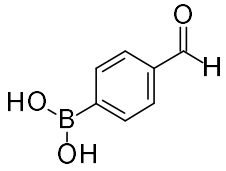
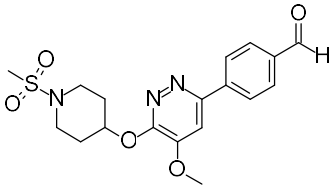
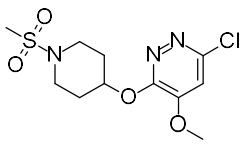
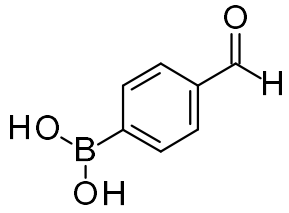
D-59		 Ej. de Referencia D-22 isómero A	 CAS:87199-17-5
	4-[6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridazin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 72.0 Hz), 7.98-8.01 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, m), 10.10 (1H, s). EM (m/z): 281 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-9

D-60		 Ej. de Referencia D-22 (isómero B)	 CAS:87199-17-5
	4-[1-(difluorometil)-4-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.93 (3H, s), 6.23 (1H, s), 7.74 (1H, t, J = 58.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 10.09 (1H, s). EM (m/z): 281 $(M+H)^+$.		
D-61		 CAS:1227502-46-6	 CAS:87199-17-5
	4-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.26 (1H, s), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 244 $(M+H)^+$.		
D-62		 Ej. de Referencia D-15	

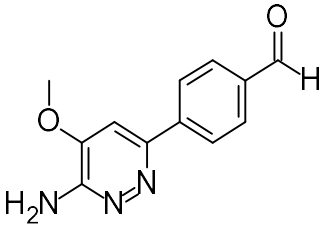
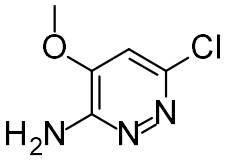
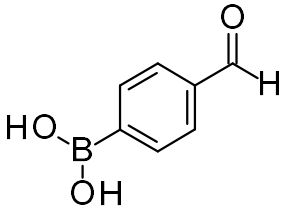
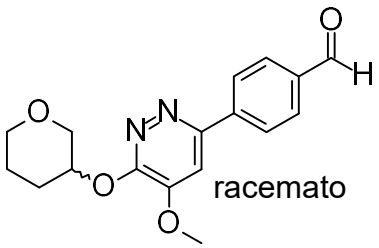
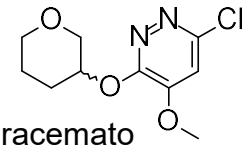
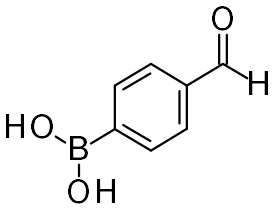
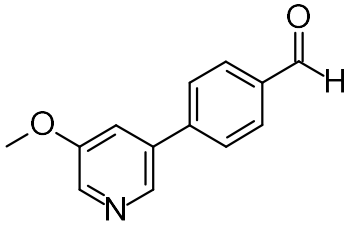
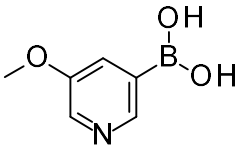
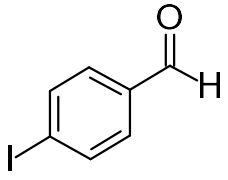
			CAS:87199-17-5
	4-(6-{[1-(metansulfonil)piperidin-4-il]oxi}-5-metoxipiridazin-3-il)benzaldehído EM (m/z): 392 $(M+H)^+$.		
D-63		 CAS:808770-39-0	 CAS:87199-17-5
	4-(6-amino-5-metoxipiridazin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.99 (3H, s), 6.49 (2H, br s), 7.49 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.06 (1H, s).		

TABLA 1-10

D-64	 racemato	 racemato Ej. de Referencia D-17	 CAS:87199-17-5
	4-{5-metoxi-6-[(oxan-3-il)oxi]piridazin-3-il}benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.70-1.72 (1H, m), 1.97-2.00 (2H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.02-4.03 (4H, m), 5.47-5.48 (1H, m), 7.19 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.10 (1H, s). EM (m/z): 315 $(M+H)^+$.		
D-65		 CAS:850991-69-4	 CAS:15164-44-0
	4-(5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H,s), 7.40-7.42 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s).		

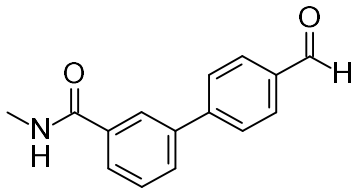
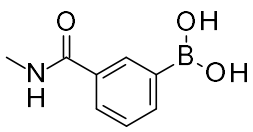
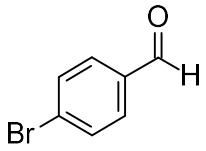
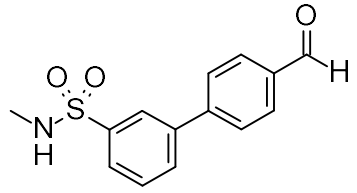
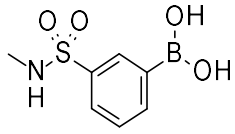
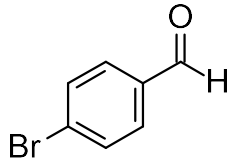
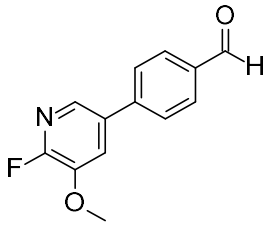
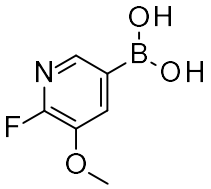
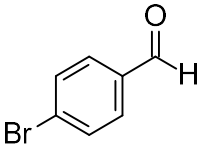
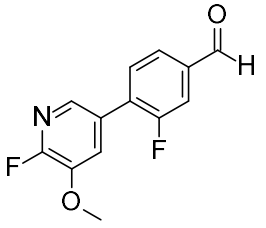
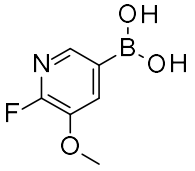
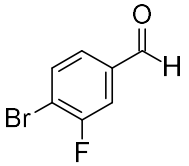
D-66		 CAS:832695-88-2	 CAS:1122-91-4
	4'-formil-N-metil[1,1'-bifenil]-3-carboxamida ^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.06 (3H, s), 6.24 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.76-7.78 (4H, m), 7.97-7.98 (2H, m), 8.07-8.07 (1H, m), 10.07 (1H, s). EM (m/z): 240 $(M+H)^+$.		
D-67		 CAS:871329-75-8	 CAS:1122-91-4
	4'-formil-N-metil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.73 (3H, d, J = 5.5 Hz), 4.49-4.50 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14-8.14 (1H, m), 10.09 (1H, s). EM (m/z): 276 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-11

D-68		 CAS:1451392-07-6	 CAS:1122-91-4
	4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.00 (3H, s), 7.44-7.51 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 10.09 (1H, s). EM (m/z): 232 $(M+H)^+$.		
D-69		 CAS:1451392-07-6	 CAS:133059-43-5
	3-fluoro-4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)benzaldehído		

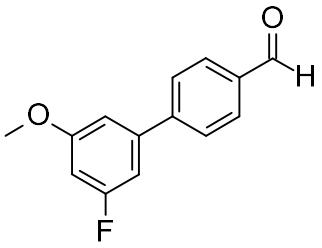
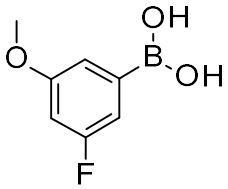
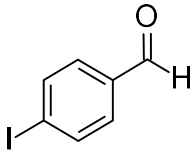
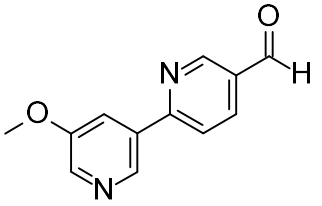
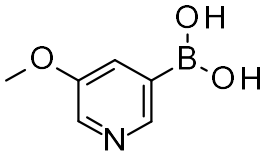
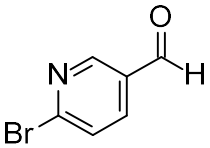
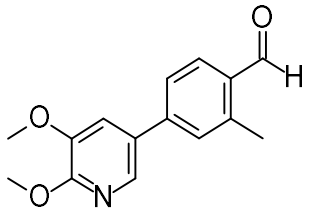
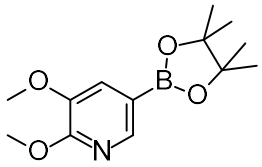
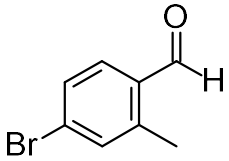
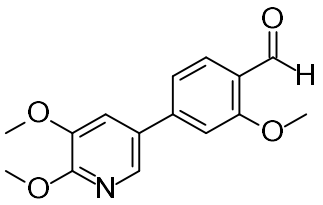
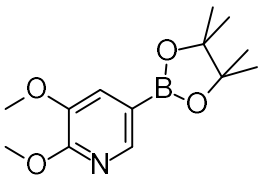
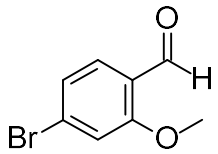
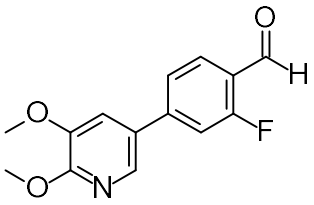
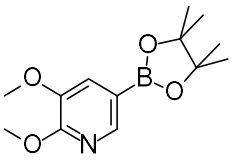
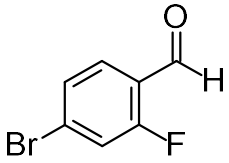
	^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.98 (3H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 10.05 (1H, d, J = 1.8 Hz).		
D-70		 CAS:609807-25-2	 CAS:15164-44-0
	3'-fluoro-5'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.87 (3H, s), 6.68 (1H, dt, J = 10.3, 2.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.07 (1H, s).		
D-71		 CAS:850991-69-4	 CAS:149806-06-4
	5'-metoxi[2,3'-bipiridine]-5-carbaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.17 (1H, s). EM (m/z): 215 $(M+H)^+$.		

TABLA 1-12

D-72		 CAS:1083168-92-6	 CAS:24078-12-4
	4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-metilbenzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.30 (1H, s). EM (m/z): 258 $(M+H)^+$.		

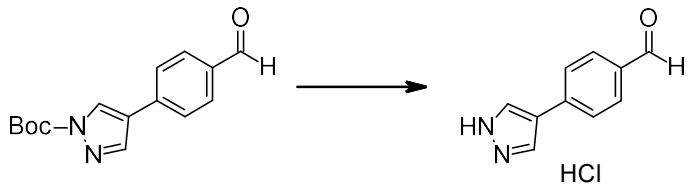
D-73		 CAS:1083168-92-6	 CAS:43192-33-2
	4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-metoxibenzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.48 (1H, s). EM (m/z): 274 $(M+H)^+$.		
D-74		 CAS:1083168-92-6	 CAS:57848-46-1
	4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-fluorobenzaldehído ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.97 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.39 (1H, s). EM (m/z): 262 $(M+H)^+$.		

EJEMPLO DE REFERENCIA D-75

4-[1-(metanosulfonil)-1H-pirazol-4-il]benzaldehído

Paso 1 Clorhidrato de 4-(1H-pirazol-4-il)benzaldehído

Fórmula 313



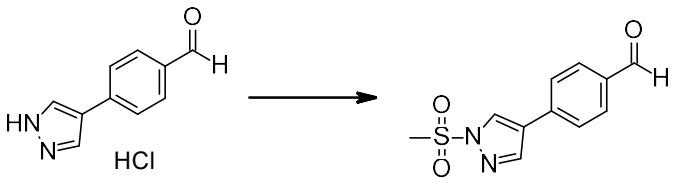
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-27.

^{1}H-RMN ($DMSO-D_6$) δ: 7.86-7.90 (4H, m), 8.29 (2H, s), 9.96 (1H, s), 11.97 (2H, s).

EM (m/z): 173 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-[1-(metanosulfonil)-1H-pirazol-4-il]benzaldehído

Fórmula 314



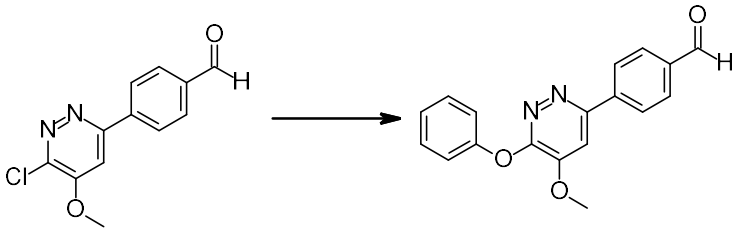
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-3, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.42 (3H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, s), 10.03 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-76

4-(5-metoxi-6-fenoxipiridazin-3-il)benzaldehído

Fórmula 315



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia D-16, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-28 y fenol.

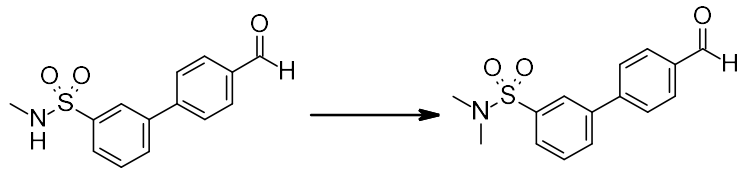
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.12 (3H, s), 7.27-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 8.00-8.01 (2H, m), 8.04-8.05 (1H, m), 8.18-8.20 (2H, m), 10.09 (1H, s).

EM (m/z): 307 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-77

4'-formil-N,N-dimetil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

Fórmula 316



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 13 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-67.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.77 (6H, s), 7.71-7.84 (5H, m), 8.00-8.03 (3H, m), 10.09 (1H, s).

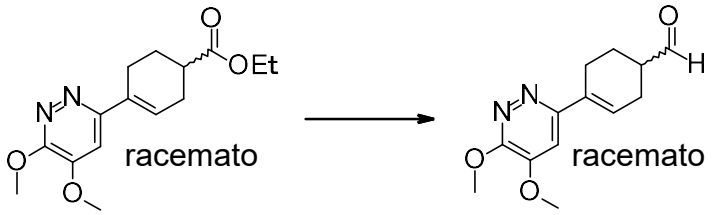
EM (m/z): 290 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-78

4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohexano-1-carbaldehído (mezcla cis-trans)

Paso 1 4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohex-3-eno-1-carbaldehído (racemato)

Fórmula 317



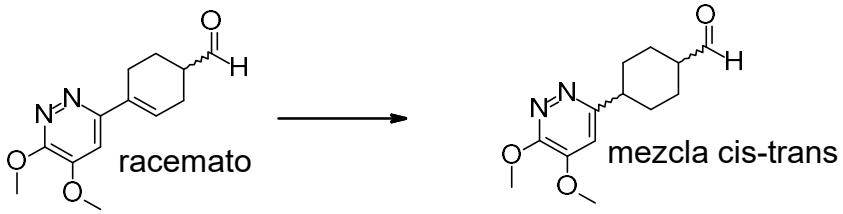
El compuesto (0.400 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-35 se disolvió en diclorometano (11 ml), e hidruro de diisobutilaluminio (1.22 mol/l, solución de diclorometano, 2.24 ml) se añadió a gotas a la misma a -78°C. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Metanol (0.400 ml) se añadió a la solución de reacción, y luego solución acuosa saturada de tartrato de potasio sodio se añadió a la misma, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.178 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.79-1.89 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.43-2.77 (4H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (3H, s), 6.44-6.49 (1H, m), 6.90 (1H, s),9.78 (1H, s).

EM (m/z): 249 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohexano-1-carbaldehído (mezcla cis-trans)

Fórmula 318



El compuesto (0.175 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en acetato de etilo (7 ml), paladio sobre carbón húmedo al 10% (0.300 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.179 g) como un aceite.

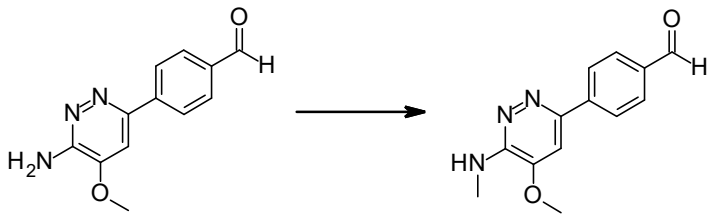
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.39-2.94 (10H, m), 3.91-3.94 (3H, m), 4.14-4.16 (3H, m), 6.54-6.60 (1H, m), 9.69-9.78 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-79

N-[6-(4-formilfenil)-4-metoxipiridazin-3-il]-N-metilprop-2-enamida

Paso 1 4-[5-metoxi-6-(metilamino)piridazin-3-il]benzaldehído

Fórmula 319



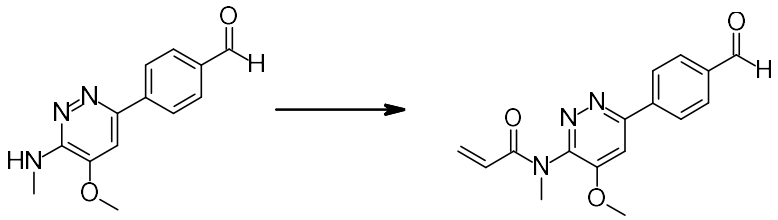
para dar el compuesto del título (62.3 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.73 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.05 (1H, s).

EM (m/z): 244 $(M+H)^+$.

Paso 2 N-[6-(4-formilfenil)-4-metoxipiridazin-3-il]-N-metilprop-2-enamida

Fórmula 320



A una mezcla del compuesto (62.3 mg) obtenido en el paso anterior 1, DIPEA (0.134 ml) y diclorometano (2.56 ml) se añadió cloruro de acriloilo (0.0228 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (43.4 mg) como un sólido.

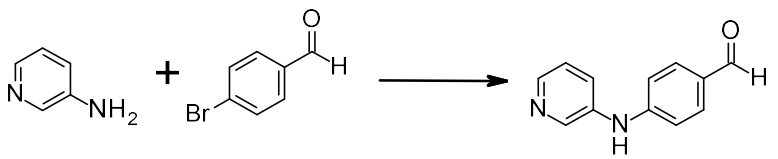
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 3.86 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.63 (1H, dd, J = 10.0, 2.1 Hz), 6.00 (1H, dd, J = 17.3, 2.1 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 17.3, 10.0 Hz), 7.46 (1H, s), 8.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 10.09 (1H, s).

EM (m/z): 298 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-80

4-[(piridin-3-il)amino]benzaldehído

Fórmula 321



Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (150 mg), piridin-3-amina (91.6 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (37.1 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (51.6 mg), carbonato de cesio (370 mg) y 1,4-dioxano (1.62 ml) se agitó durante la noche bajo una

atmósfera de nitrógeno a 100°C. La solución de reacción se enfrió, y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (146 mg) como un sólido.

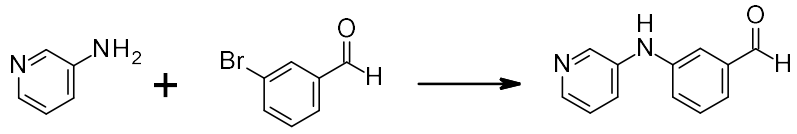
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.38 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 9.13 (1H, s), 9.75 (1H, s).

EM (m/z): 199 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-81

3-[(piridin-3-il)amino]benzaldehído

Fórmula 322



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-80 excepto que 3-bromobenzaldehído se usó en lugar de 4-bromobenzaldehído.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 6.04 (1H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.55-7.56 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.96 (1H, s).

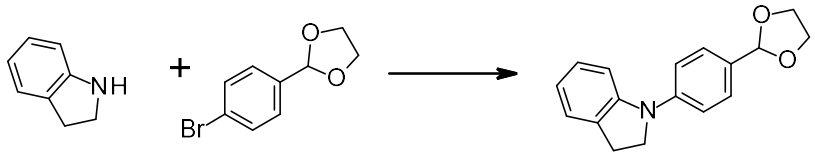
EM (m/z): 199 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-82

4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzaldehído

Paso 1 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1H-indol

Fórmula 323

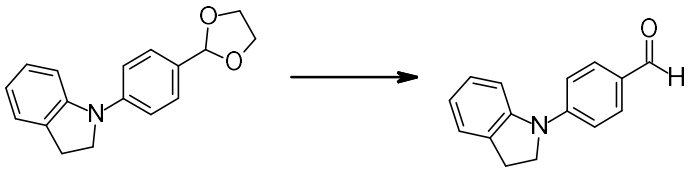


Una mezcla de indolina (0.280 ml), 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (CAS: 10602-01-4) (1.15 g), TEA (1.15 ml), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (54.9 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (69.2 mg), carbonato de cesio (2.46 g) y tolueno (20 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 5 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (342 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.13 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.02-4.06 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.76 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz).

Paso 2 4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzaldehído

Fórmula 324



A una solución del compuesto (155 mg) obtenido en el paso anterior 1 en THF (2.3 ml) se añadió ácido clorhídrico 1N (2.32 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (115 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.19 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.06 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.89 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.84 (1H, s).

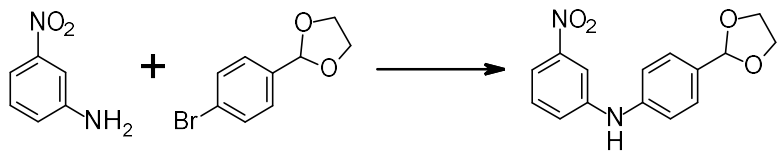
EM (m/z): 224 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-83

N-[3-(4-formilanilino)fenil]prop-2-enamida

Paso 1 N-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-nitroanilina

Fórmula 325

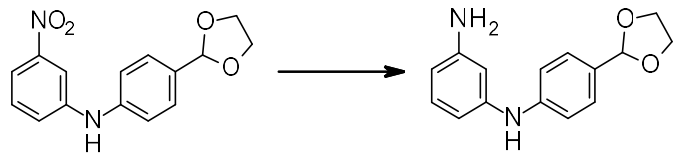


Una mezcla de 3-nitroanilina (CAS: 99-09-2) (4.13 g), 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano (5.71 g), terc-butóxido de sodio (CAS: 865-48-5) (4.31 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1.14 g), tri-terc-butilfosfina (solución de n-hexano 10%) (CAS: 13716-12-6) (7.42 ml) y tolueno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego a 80°C durante 1 hora. Acetato de etilo y agua se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se sometió a separación líquida, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo). El solvente se evaporó bajo presión reducida, un solvente mezclado de n-hexano/dietil éter=1/1 se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (4.08 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.03-4.10 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 7.12-7.15 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.87 (1H, t, J = 2.4 Hz).

Paso 2 N^1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]benceno-1,3-diamina

Fórmula 326



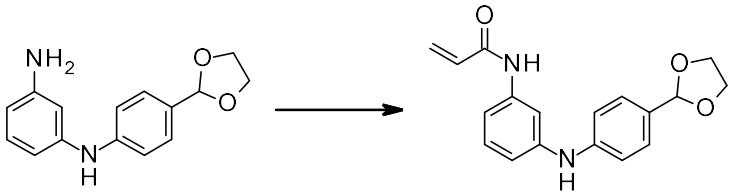
Al compuesto (1.50 g) obtenido en el paso anterior 1 y paladio sobre carbón húmedo al 10% (0.300 g) se añadió etanol (20 ml), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a

temperatura ambiente durante 2 horas. El paladio se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.29 g) como un sólido. Esto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.62 (2H, br s), 3.99-4.07 (2H, m), 4.10-4.19 (2H, m), 5.69 (1H, br s), 5.74 (1H, s), 6.29 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 6.44 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.47 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.03-7.07 (3H, m), 7.34-7.38 (2H, m).

Paso 3 N-{3-[4-(1,3-dioxolan-2-il)anilino]fenil}prop-2-enamida

Fórmula 327

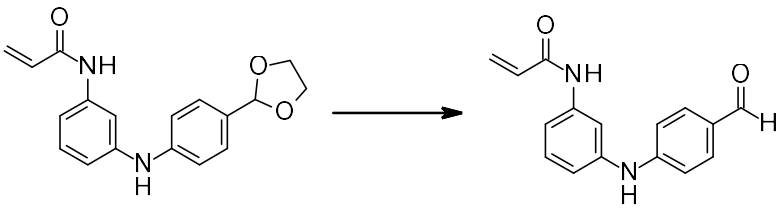


El compuesto (590 mg) obtenido en el paso anterior 2 se disolvió en diclorometano (15 ml), y DIPEA (1.2 ml) y cloruro de acriloilo (CAS: 814-68-6) (0.205 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Diclorometano y agua se añadió a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (709 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.99-4.08 (2H, m), 4.10-4.19 (2H, m), 5.73-5.77 (2H, m), 5.83 (1H, br s), 6.22 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 17.0, 1.2 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.04-7.09 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.35-7.42 (4H, m).

Paso 4 N-[3-(4-formilanilino)fenil]prop-2-enamida

Fórmula 328



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo

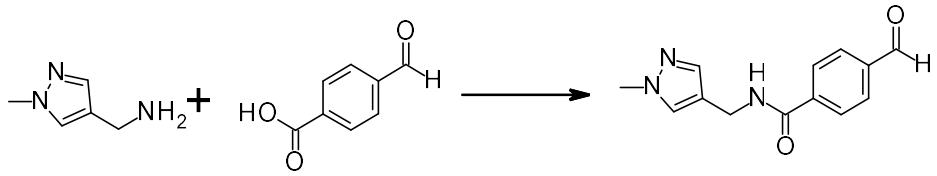
de referencia D-82, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 5.77 (1H, dd, J = 10.3, 1.5 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 17.0, 1.5 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.72-7.76 (3H, m), 9.05 (1H, s), 9.73 (1H, s), 10.17 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA D-84

4-formil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]benzamida

Fórmula 329



Una mezcla del ácido 4-formilbenzoico (CAS: 619-66-9) (150 mg), (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina (122 mg), HOBt (162 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) (230 mg) y DMF (8.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (200 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.83 (3H, s), 4.48 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.12 (1H, br s), 7.38-7.47 (2H, m), 7.69-7.82 (1H, m), 7.88-7.93 (3H, m), 10.03 (1H, s).

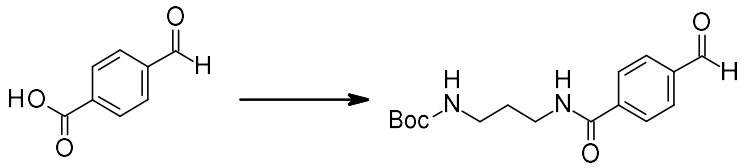
EM (m/z): 244 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-85

N-{3-[(etenosulfonil)amino]propil}-4-formilbenzamida

Paso 1 [3-(4-formilbenzamido)propil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 330



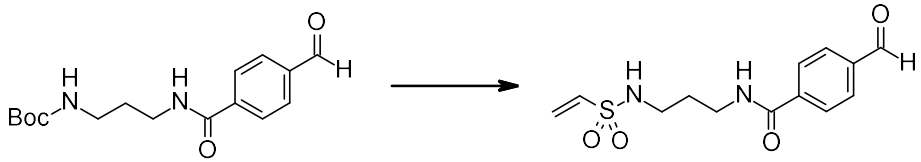
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-84 excepto que N-(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (CAS: 75178-96-0) se usó en lugar de (1-metil-1H-pirazol-4-il)metanamina.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.71-1.77 (2H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 5.01 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 10.09 (1H, s).

EM (m/z) : 207 $(M\text{-Boc}+H)^+$.

Paso 2 N-{3-[(etenosulfonil)amino]propil}-4-formilbenzamida

Fórmula 331



El compuesto (449 mg) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en diclorometano (3 ml), y cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 3 ml) se añadió a la misma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Diclorometano (11 ml), DIPEA (1.92 ml) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (CAS: 1622-32-8) (0.174 ml) se añadieron al residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (110 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.85 (2H, quint. J = 6.1 Hz), 3.12 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.62 (2H, q, J = 6.1 Hz), 5.57 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.94 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.22 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 17.0, 9.7 Hz), 7.16 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.91-7.96 (4H, m), 10.06 (1H, s).

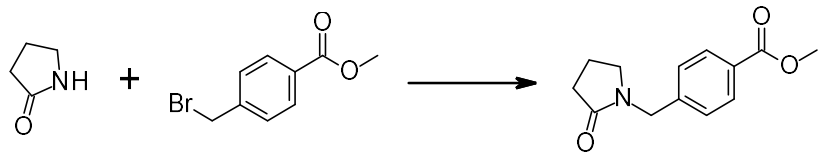
EM (m/z): 297 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-86

4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzaldehído

Paso 1 4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzoato de metilo

Fórmula 332



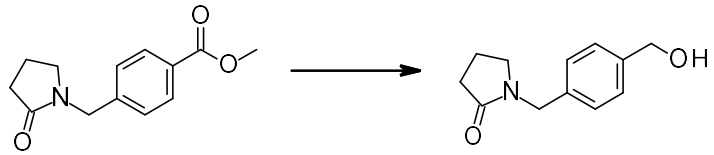
A una suspensión de hidruro de sodio (pureza del 55%, 238 mg) y DMF (15 ml) se añadió 2-pirrolidinona (CAS: 616-45-5) (557 mg) con enfriamiento con hielo, y después de 30 min, una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (CAS: 2417-72-3) (1.00 g) en DMF (15 ml) se añadió a gotas a la misma a la misma temperatura. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, agua se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (576 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.99-2.06 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.27 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz).

EM (m/z): 234 $(M+H)^+$.

Paso 2 1-{[4-(hidroximetil)fenil]metil}pirrolidin-2-ona

Fórmula 333



A una solución del compuesto (576 mg) obtenido en el paso anterior 1 en THF (20 ml) se añadió borohidruro de litio (CAS: 16949-15-8) (108 mg) poco a poco con enfriamiento con hielo, y metanol (0.2 ml) se añadió a la misma a la misma temperatura. La mezcla se agitó a

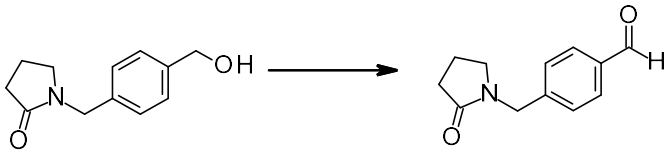
temperatura ambiente durante 18 horas, y luego a 50°C durante 4 horas. Borohidruro de litio (108 mg) se añadió nuevamente poco a poco con enfriamiento con hielo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 60°C durante 9 horas. La solución de reacción se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1N con la adición poco a poco con enfriamiento con hielo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (338 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.95-2.03 (2H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.44 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz).

EM (m/z): 206 $(M+H)^+$.

Paso 3 4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzaldehído

Fórmula 334



A una solución del compuesto (336 mg) obtenido en el paso anterior 2 en diclorometano (15 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (CAS: 87413-09-0) (764 mg) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, agua se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (343 mg) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.01-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.30 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.54 (2H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.0 Hz), 10.01 (1H, s).

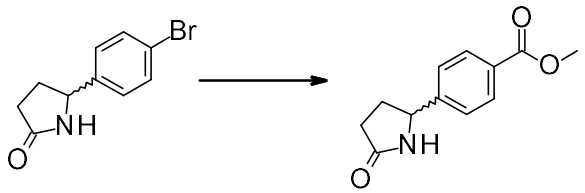
EM (m/z): 204 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-87

4-(5-oxopirrolidin-2-il)benzaldehído(racemato)

Paso 1 4-(5-oxopirrolidin-2-il)benzoato de metilo (racemato)

Fórmula 335



racemato racemato

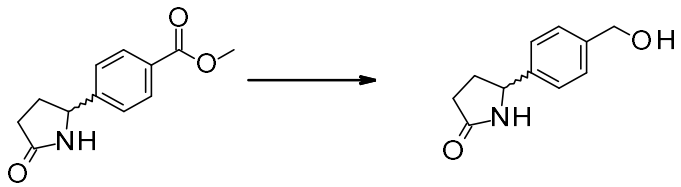
Una mezcla de 5-(4-bromofenil)pirrolidin-2-ona (CAS: 207989-90-0) (1.00 g), TEA (1.15 ml), metanol (15 ml), aducto de diclormetano clorhidrato de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (170 mg) y DMF (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de monóxido de carbono a 90°C durante 2 horas. Solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (342 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.91-2.02 (1H, m), 2.41-2.50 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.82 (1H, t, J = 7.4 Hz), 5.96-6.18 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.0 Hz).

EM (m/z): 220 $(M+H)^+$.

Paso 2 5-[4-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-2-ona (racemato)

Fórmula 336



racemato racemato

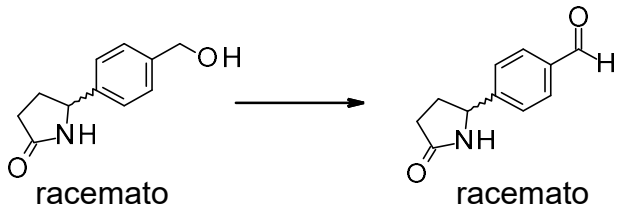
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia D-86, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.67-1.77 (1H, m), 2.22 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.39-2.47 (1H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.64 (1H, t, J = 7.1 Hz), 5.15 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, br s).

EM (m/z): 192 $(M+H)^+$.

Paso 3 4-(5-oxopirrolidin-2-il)benzaldehído(racemato)

Fórmula 337



El compuesto (110 mg) obtenido en el paso anterior 2 se disolvió en cloroformo (5 ml), dióxido de manganeso (498 mg) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Acetato de etilo y agua se añadieron a la misma, la sustancia insoluble se removió por filtración, y el filtrado se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (56 mg) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.03 (1H, m), 2.44-2.52 (2H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.04 (1H, br s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 10.02 (1H, s).

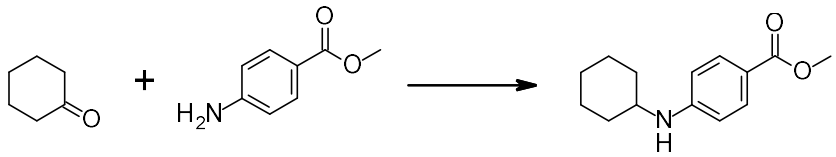
EM (m/z): 190 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-88

4-(ciclohexilamino)benzaldehído

Paso 1 4-(ciclohexilamino)benzoato de metilo

Fórmula 338



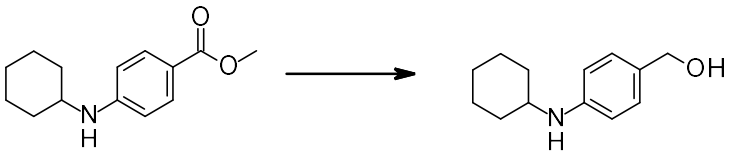
Una mezcla de 4-aminobenzoato d metilo (CAS: 619-45-4) (1.13 g), sulfato de magnesio (1.81 g), ciclohexanona (3.01 g), ácido acético (7.58 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (14.3 g), metanol (30 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, y luego a 60°C durante 9 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.16 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.28 (3H, m), 1.32-1.44 (2H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 1.77 (2H, dt, J = 13.5, 3.7 Hz), 2.05 (2H, dd, J = 12.9, 3.1 Hz), 3.31 (1H, br s), 3.84 (3H, s), 4.03 (1H, br s), 6.50-6.54 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

EM (m/z): 234 $(M+H)^+$.

Paso 2 [4-(ciclohexilamino)fenil]metanol

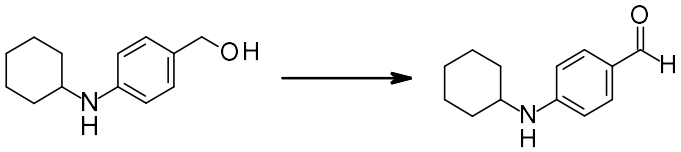
Fórmula 339



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia D-86, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

Paso 3 4-(ciclohexilamino)benzaldehído

Fórmula 340



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia D-87, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.15-1.29 (3H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.68 (1H, dt, J = 12.9, 3.7 Hz), 1.79 (2H, dt, J = 13.5, 3.7 Hz), 2.03-2.10 (2H, m), 3.32-3.41 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.70 (1H, s).

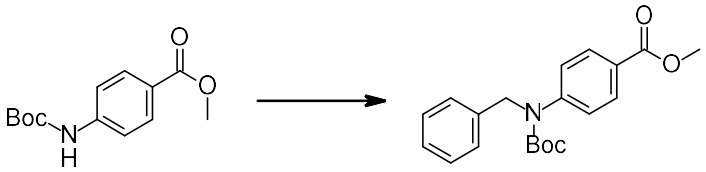
EM (m/z): 204 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-89

(4-Formilfenil)carbamato de terc-butil bencilo

Paso 1 4-[bencil (terc-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo

Fórmula 341



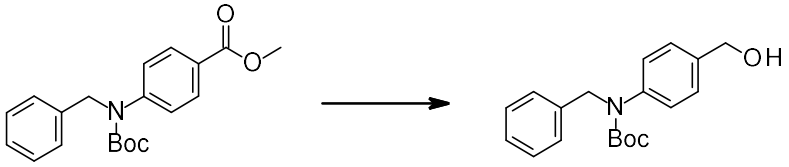
A una suspensión de hidruro de sodio (pureza del 55%, 131 mg) y THF (10 ml) se añadió una solución de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo (503 mg) sintetizado de acuerdo al método descrito en una literatura (J. Med. Chem. 2016, 59(18), 8233-8262) en THF (5 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y bromuro de bencilo (CAS: 100-39-0) (0.310 ml) se añadió a gotas a la misma con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, agua se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (408 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.19-7.32 (7H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz).

EM (m/z): 242 $(M-Boc+H)^+$.

Paso 2 [4-(hidroximetil)fenil]carbamato de terc-butil bencilo

Fórmula 342

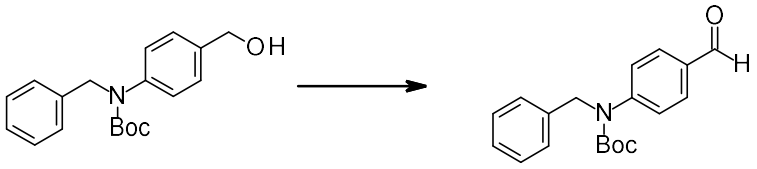


A una solución del compuesto (405 mg) obtenido en el paso anterior 1 en THF (10 ml) se añadió borohidruro de litio (CAS: 16949-15-8) (78.9 mg) poco a poco con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La solución de reacción se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1N con la adición poco a poco con enfriamiento con hielo, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro para dar un producto crudo (369 mg) del compuesto del título como un aceite.

EM (m/z): 258 $(M+H-tBu)^+$.

Paso 3 (4-formilfenil)carbamato de terc-butil bencilo

Fórmula 343



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia D-87, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 4.92 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.93 (1H, s).

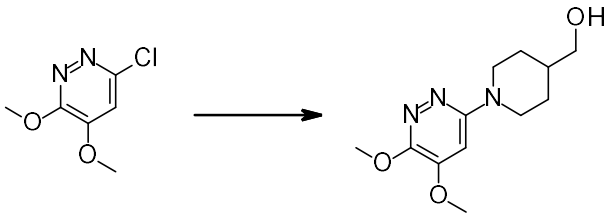
EM (m/z): 212 $(M-Boc+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-90

1-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)piperidine-4-carbaldehído

Paso 1 [1-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]metanol

Fórmula 344



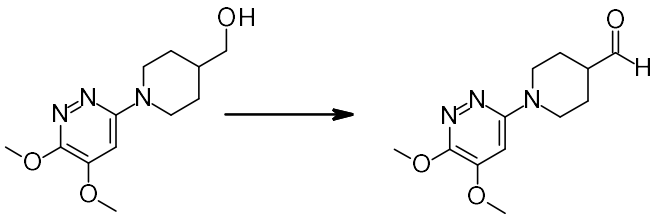
Una mezcla de 6-cloro-3,4-dimetoxipiridazina (364 mg), 4-piperidina metanol (CAS: 586-95-8, 200mg), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (216 mg), terc-butóxido de sodio (200 mg), tolueno (4 ml) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (159 mg) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (208 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.35-1.38 (2H, m), 1.75-1.78 (1H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.54-3.55 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.18-4.19 (1H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 5.30 (1H, s), 6.35 (1H, s).

EM (m/z): 254 $(M+H)^+$.

Paso 2 1-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)piperidine-4-carbaldehído

Fórmula 345



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia D-86, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.70-1.79 (2H, m), 2.02-2.04 (2H, m), 2.50-2.53 (1H, m), 3.08-

3.15 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.06-4.07 (5H, m), 6.35 (1H, s), 9.70 (1H, s).

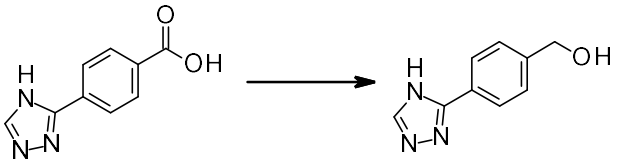
EM (m/z): 252 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-91

4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzaldehído

Paso 1 [4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil]metanol

Fórmula 346

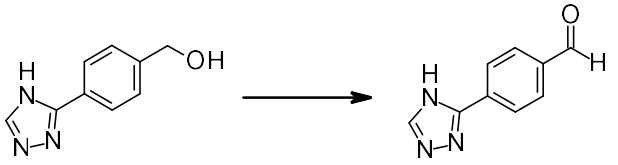


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo de referencia D-86, usando el ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzoico (CAS: 876715-40-1). El compuesto obtenido se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

EM (m/z): 176 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzaldehído

Fórmula 347



Una mezcla del compuesto (155 mg) obtenido en el paso anterior 1, clorocromato de piridinio (381 mg), DMSO (3 ml) y diclorometano (8 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (118 mg) como un sólido.

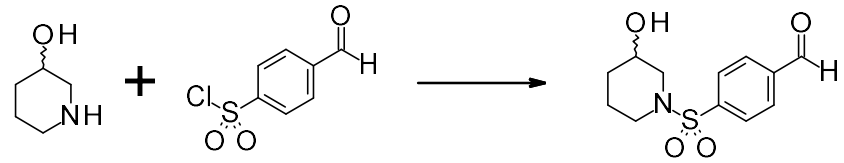
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 8.03 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.71 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 14.37 (1H, br s).

EM (m/z): 174 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-92

4-(3-Hidroxipiperidina-1-sulfonil)benzaldehído (racemato)

Fórmula 348



racemato racemato

A una solución de 3-hidroxipiperidina (51.4 mg) en diclorometano (1 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-formilbenceno-1-sulfonilo (80 mg) en diclorometano (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (102 mg) como un sólido.

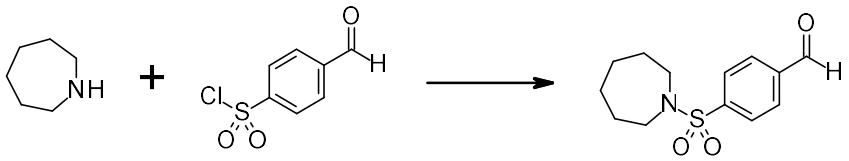
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.44 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.76-1.95 (3H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 7.94 (2H, m), 8.05-8.07 (2H, m), 10.12 (1H, s).

EM (m/z): 270 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-93

4-(azepano-1-sulfonil)benzaldehído

Fórmula 349



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo de referencia D-92 excepto que azepano se usó en lugar de 3-hidroxipiperidina.

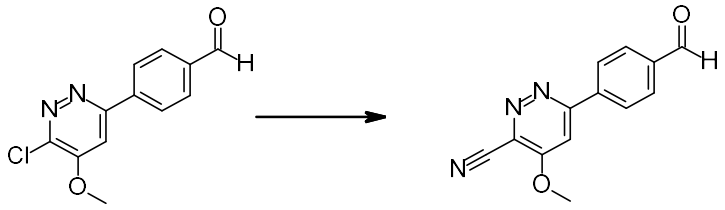
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.58-1.61 (4H, m), 1.72-1.75 (4H, m), 3.30-3.31 (4H, m), 7.96-8.02 (4H, m), 10.10 (1H, s).

EM (m/z): 268 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-94

6-(4-formilfenil)-4-metoxipiridazina-3-carbonitrilo

Fórmula 350



Una mezcla del compuesto (0.200 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-28, cianuro de zinc (0.0965 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.0930 g) y N,N-dimetilacetamida (3.00 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo). La fracción se concentró bajo presión reducida, y el sólido obtenido se sometió a lavado con suspensión con diclorometano, y se secó para dar el compuesto del título (0.0826 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 4.20 (3H, s), 8.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.15 (1H, s).

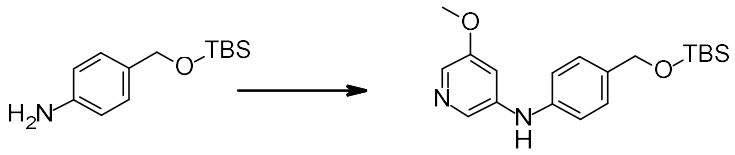
EM (m/z): 240 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-95

{4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]fenil}metanol

Paso 1 N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]-5-metoxipiridin-3-amina

Fórmula 351



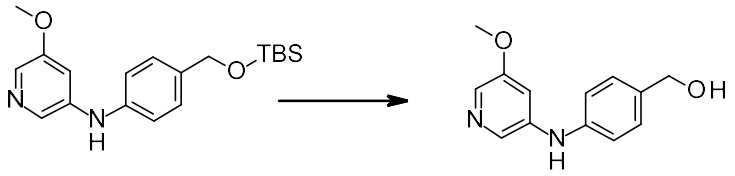
A 4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)anilina (0.404 g) sintetizada de acuerdo al método descrito en una literatura (Tetrahedron 2015, 71(49), 9240-9244), 3-bromo-5-metoxipiridina (CAS: 50720-12-2) (0.320 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.156 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (CAS: 161265-03-8) (0.197 g) y carbonato de cesio (1.67 g) se añadió 1,4-dioxano (2.43 ml), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.252 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 3.81 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.91 (1H, br s), 6.92 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz).

EM (m/z): 345 $(M+H)^+$.

Paso 2 {4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]fenil}metanol

Fórmula 352



A una solución del compuesto (0.252 g) obtenido en el paso anterior 1 en THF (7.31 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1N de THF (1.46 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió salmuera al residuo, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.117 g) como un sólido.

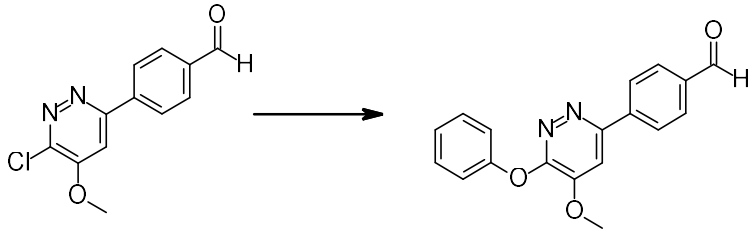
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 3.80 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.03 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (1H, br s).

EM (m/z): 231 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA D-96

4-(5-metoxi-6-fenoxipiridazin-3-il)benzaldehído

Fórmula 353



Una mezcla del compuesto (100 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-28, fenol (37.8 mg), DMF (2.68 ml) y carbonato de potasio (111 mg) se agitó a 100°C durante 15 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (63.9 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.12 (3H, s), 7.27-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 8.00-8.01 (2H, m), 8.04-8.05 (1H, m), 8.18-8.20 (2H, m), 10.09 (1H, s).

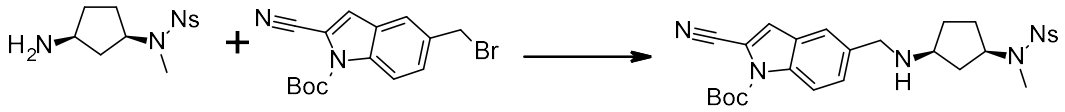
EM (m/z): 307 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA E-1

5-({[(1S,3R)-3-(metilamino)ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Paso 1 2-ciano-5-[({(1S,3R)-3-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclopentil}amino)metil]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

Fórmula 354



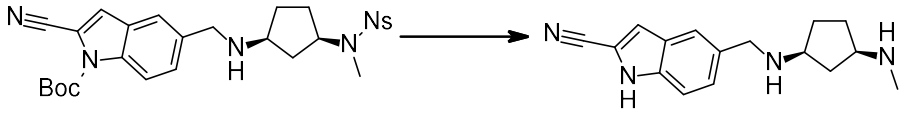
Al compuesto (1.11 g) obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia A-3, 5-(bromometil)-2-ciano-indol-1-carboxilato de terc-butilo (1.24 g) producida de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell 2015, 27, 589-602) y carbonato de potasio (1.02 g) se añadió DMF (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se dejó reposar durante la noche. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (916 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.60 (3H, m), 1.70-1.88 (2H, m), 1.73 (9H, s), 2.04-2.12 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.08-3.14 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.30-4.39 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.55 (1H, s), 7.59-7.63 (1H, m), 7.66-7.73 (2H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 9.1 Hz).

EM (m/z): 554 $(M+H)^+$.

Paso 2 5-({[(1S,3R)-3-(metilamino)ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 355



El compuesto (916 mg) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en un solvente mezclado de THF (10 ml) y metanol (10 ml), y 4-isopropilbencenotiol (0.504 ml) y carbonato de cesio (1.08 g) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se

dejó reposar durante la noche. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y la capa acuosa se extrajo cinco veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo, seguido de diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.281 g).

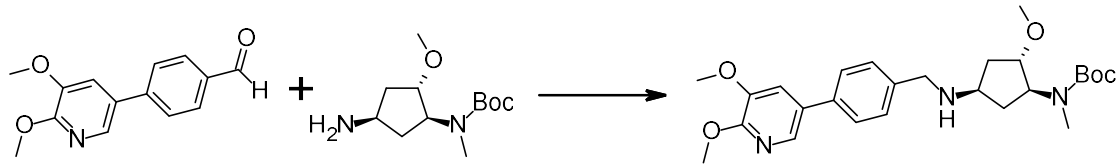
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.44 (1H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.07-3.14 (1H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.78-3.86 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, s), 7.51 (1H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA E-2

Clorhidrato de (1R,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metilciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Fórmula 356



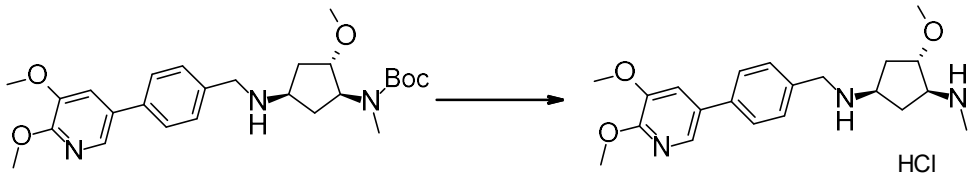
A una suspensión del compuesto (0.460 g) obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia A-17 y el compuesto (0.525 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-56 en diclorometano (16 ml) se añadieron sucesivamente triacetoxiborohidruro de sodio (1.35 g) y ácido acético (0.320 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Agua (25 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces (80 ml, 50 ml) con un solvente mezclado de diclorometano/metanol (9/1). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.733 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.53-1.65 (1H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.25-3.36 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.87-3.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20-4.29 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

EM (m/z): 472 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metilciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 357



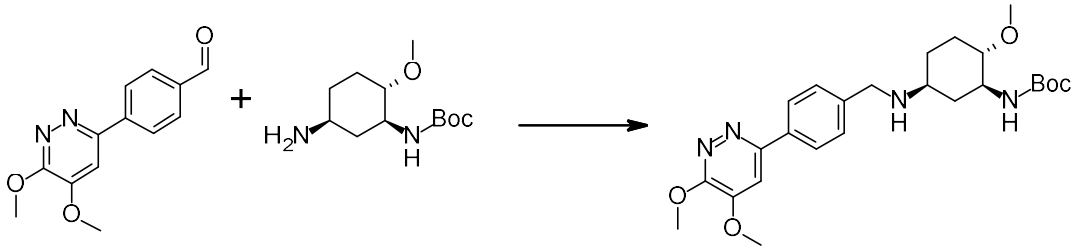
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.
EM (m/z): 372 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA E-3

(1S,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxiciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 [(1S,2S,5S)-5-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 358



A una mezcla del compuesto (0.143 g) obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia A-10, el compuesto (0.175 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-26 y cloroformo (15 ml) se añadió ortotitanato de tetraisopropilo (0.520 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.692 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5.00 ml) y solución acuosa de sal Rochelle (5.00 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó durante 2

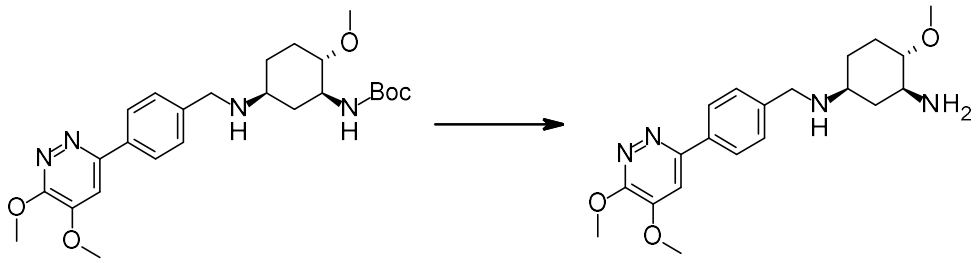
horas, y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) usando una columna de gel de sílice amino como una columna de carga para dar el compuesto del título (0.179 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22-1.66 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.92-2.24 (3H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.62-3.70 (1H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.96-6.22 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.43-7.48 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m).

EM (m/z): 473 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1S,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxiciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 359



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 4 of A-3, usando el paso anterior 1.

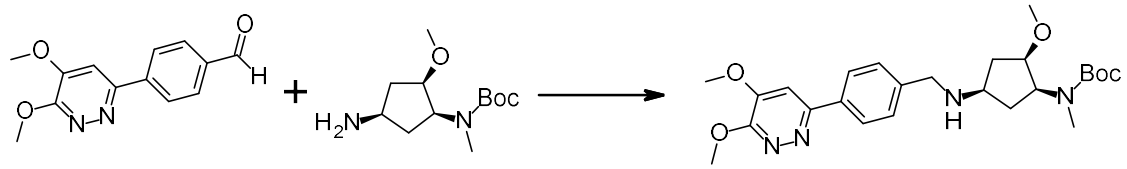
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02-1.70 (6H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.41-7.47 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

EM (m/z): 373 $(M+H)^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA E-4

[(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclopentil]metilcarbamato de terc-butilo

Fórmula 360



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia E-2, usando el compuesto obtenido en el paso 8 del ejemplo de referencia A-16 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-26.

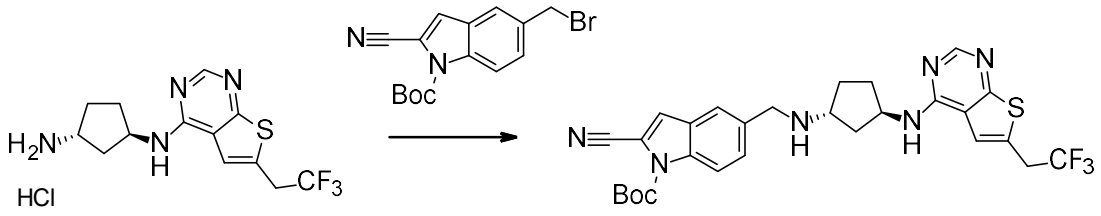
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.58-1.62 (1H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.73-3.79 (1H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.01-4.02 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.23 (3H, s), 7.13 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.0 Hz).

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 5-({[(1R,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Paso 1 2-ciano-5-({[(1R,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

Fórmula 361



El compuesto (160 mg) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-3 y 5-(bromometil)-2-ciano-indol-1-carboxilato de terc-butilo (117 mg) producida de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell 2015, 27, 589-602.) se disolvieron en DMF (2 ml), y carbonato de potasio (121 mg) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura

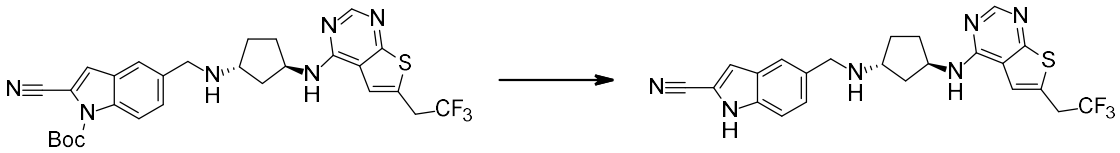
ambiente. Acetato de etilo y salmuera saturada se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (133 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.66 (2H, m), 1.71 (9H, s), 1.88-1.95 (1H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.62 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.91 (2H, s), 4.70-4.78 (1H, m), 5.39 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.62 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, s).

EM (m/z): 571 $(M + H)^+$.

Paso 2 5-({[(1R,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 362



El compuesto (133 mg) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y cloruro de estaño(IV) (ca. 1.0 mol/l, solución de diclorometano) (2.3 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron a la solución de reacción, y la sustancia insoluble se removió por filtración a través de Celite, y el filtrado se sometió a separación líquida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (76 mg) como un sólido.

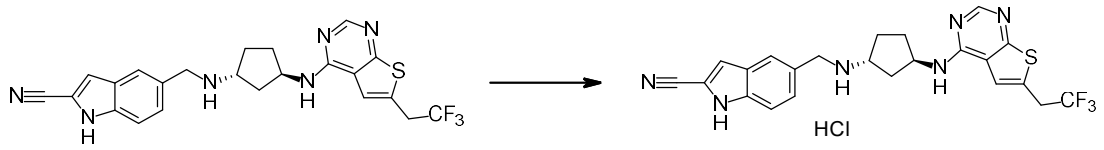
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.53-1.62 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.83 (2H, q, J = 10.7 Hz), 3.91 (2H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.31 (1H, s).

EM (m/z): 471 $(M + H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de 5-({[(1R,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 363



El compuesto (76 mg) obtenido en el paso anterior 2 se disolvió en etanol (3 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.178 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (62 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.65-1.74 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.17-2.30 (3H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.69-4.77 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (2H, s), 7.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 9.27 (2H, br s), 12.62 (1H, s).

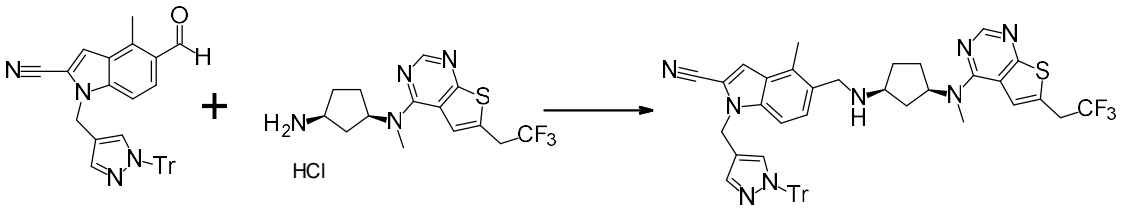
EM (m/z): 471 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 2

Clorhidrato de 4-metil-5-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1-[(1H-pirazol-4-il)metil]-1H-indol-2-carbonitrilo

Paso 1 4-metil-5-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1-{[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]metil}-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 364



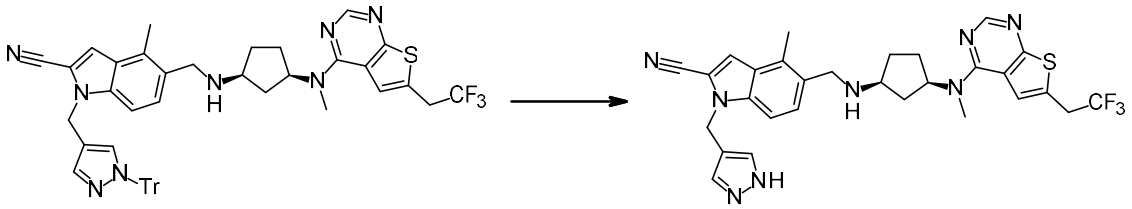
Una mezcla del compuesto (0.362 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia D-2, el compuesto (0.320 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-4, DIPEA (0.373 ml), ácido acético (0.245 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura

ambiente durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.468 g) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a amino cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol, n-hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.238 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.56 (3H, m), 1.89-1.94 (3H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 3.62 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.87 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.37 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.09-7.12 (6H, m), 7.19 (2H, t, J = 3.9 Hz), 7.28-7.32 (11H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.42 (1H, s).

Paso 2 4-metil-5-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1-[(1H-pirazol-4-il)metil]-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 365



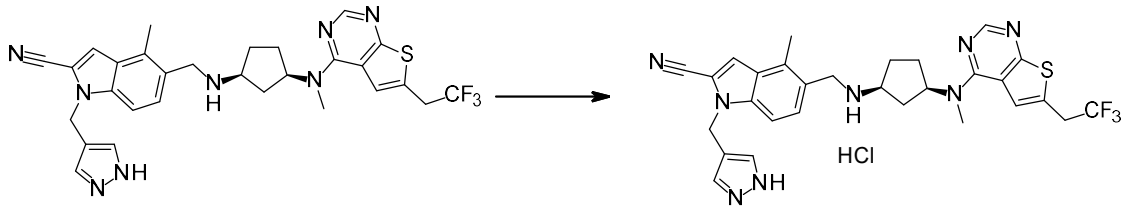
Una mezcla del compuesto (0.228 g) obtenido en el paso anterior 1, cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 0.75 ml), metanol (2.5 ml) y diclorometano (15 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a amino cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.139 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56-1.69 (3H, m), 1.94-1.96 (3H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.21-3.30 (4H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.87 (2H, s), 5.36-5.38 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.35-7.37 (2H, m), 7.56 (2H, s), 8.42 (1H, s).

EM (m/z): 579 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de 4-metil-5-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1-[(1H-pirazol-4-il)metil]-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 366



Una mezcla del compuesto (0.129 g) obtenido en el paso anterior 2, ácido clorhídrico 1N (0.210 ml) y etanol (4.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en dietil éter, y se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0.133 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.90-1.98 (3H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 2.50-2.51 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.27(3H, s), 3.73-3.75 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.3 Hz), 4.26 (2H, s), 5.28-5.31 (1H, m), 5.44 (2H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, s), 7.74-7.76 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.96 (1H, br s), 9.07 (1H, br s).

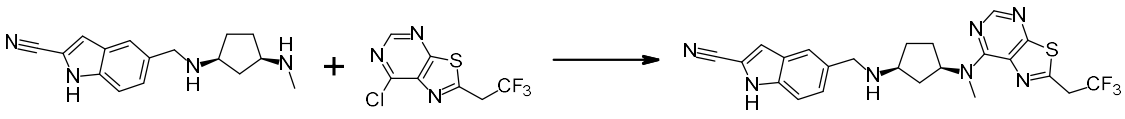
EM (m/z): 579 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 3

Clorhidrato de 5-({[(1S,3R)-3-{metil[2-(2,2,2-trifluoroetil)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Paso 1 5-({[(1S,3R)-3-{metil[2-(2,2,2-trifluoroetil)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 367



Una mezcla del compuesto (0.0790 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia E-1, 7-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetil)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (75.0 mg) producida de acuerdo al método descrito en una literatura (WO 2016/195776), carbonato de potasio (0.0610 g) y DMF (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la

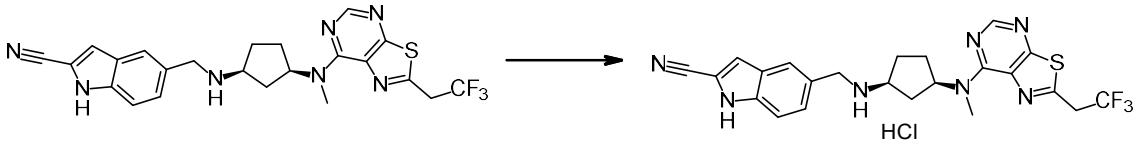
solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/dietil éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice modificada con diol (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.0184 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53-1.71 (3H, m), 1.90-2.04 (3H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 3.27 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.42 (3H, s), 3.78-3.95 (4H, m), 5.88 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.39 (2H, s), 7.63 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.59 (1H, br s).

EM (m/z): 486 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de 5-({[(1S,3R)-3-{metil[2-(2,2,2-trifluoroetil)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 368



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

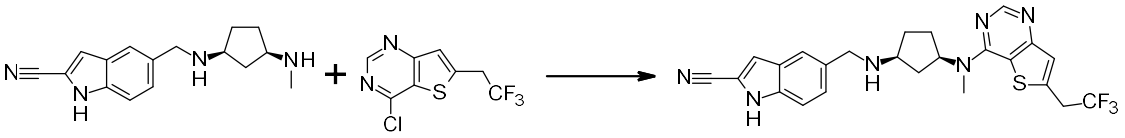
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.01-1.35 (2H, m), 1.81-2.23 (4H, m), 3.25-3.78 (4H, m), 4.19-4.52 (4H, m), 5.61-5.89 (1H, m), 7.44-7.67 (3H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.41-8.48 (1H, m), 9.14 (1H, br s), 9.23 (1H, br s), 12.59 (1H, s).

EM (m/z): 486 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 4

5-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-1H-indol-2-carbonitrilo

Fórmula 369



El compuesto (83 mg) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia E-1 y el compuesto (78 mg) obtenido en el paso 4 del ejemplo de referencia B-6 se disolvieron en 2-propanol

(5 ml), y DIPEA (0.108 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 70°C durante 5 horas, y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice diol, diclorometano/metanol), y luego se purificó con ChiralFlash (marca registrada, Daicel Corporation) IA (n-hexano/IPA) para dar el compuesto del título.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.55-1.72 (2H, m), 1.90-2.02 (3H, m), 2.25-2.33 (1H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.68 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.90 (2H, s), 5.27-5.35 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.32-7.37 (3H, m), 7.61 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.19 (1H, br s).

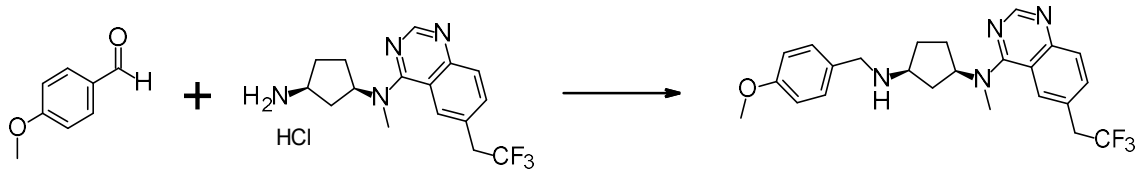
EM (m/z): 485 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenol

Paso 1 (1R,3S)-N^3-[(4-metoxifenil)metil]-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 370



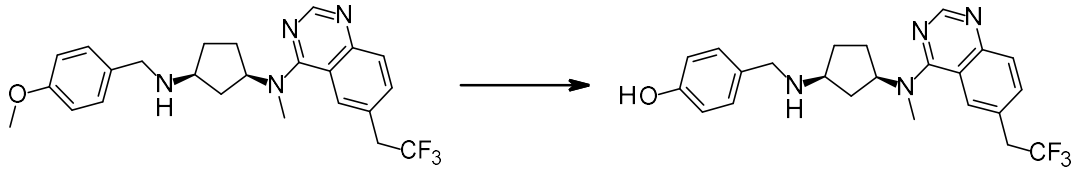
El compuesto del título (que contiene impurezas, pureza ca.80%) se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-6 y 4-anisaldehído (CAS: 1122-91-4).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.61-1.70 (2H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.73 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.84-4.94 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.64 (1H, s).

EM (m/z): 445 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenol

Fórmula 371



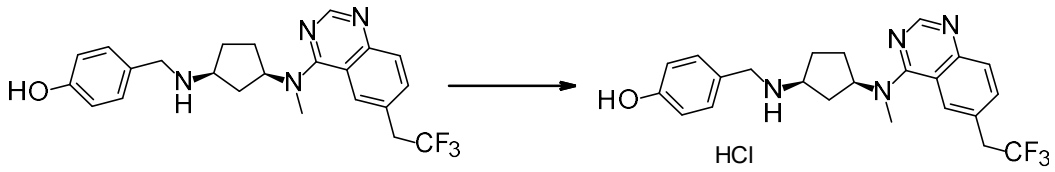
El compuesto (0.0920 g, que contiene impurezas, pureza ca.80%) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en diclorometano (4.2 ml), y tribromuro de boro (CAS: 10294-33-4) (solución de diclorometano 1N, 2.6 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió lentamente a la misma. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0°C durante 5 min, y se extrajo con diclorometano/metanol (9/1), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.0653 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.93-2.29 (5H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.51 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.81 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.69-4.81 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, br s).

EM (m/z): 431 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de 4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)quinazolin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenol

Fórmula 372



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.96-2.25 (5H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.90-4.09 (4H, m), 5.21-5.42 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 9.34-9.46 (1H, m), 9.57-9.70 (1H, m), 9.74 (1H, br s).

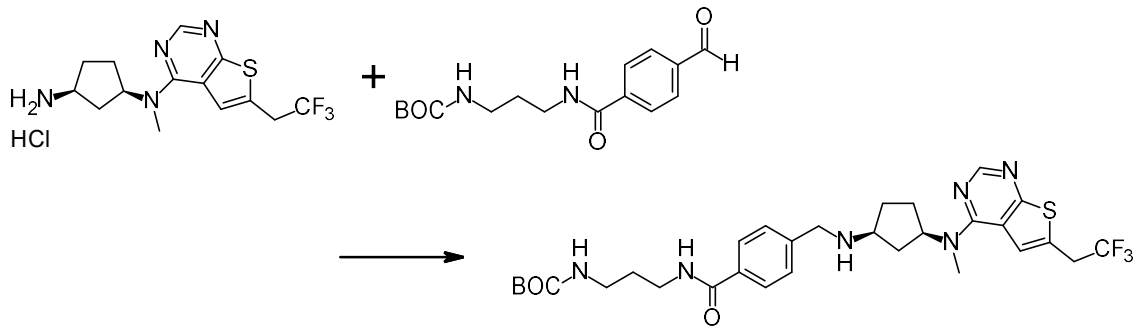
EM (m/z): 431 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-N-{3-[(prop-2-enoil)amino]propil}benzamida

Paso 1 {3-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)benzamida]propil}carbamato de terc-butilo

Fórmula 373



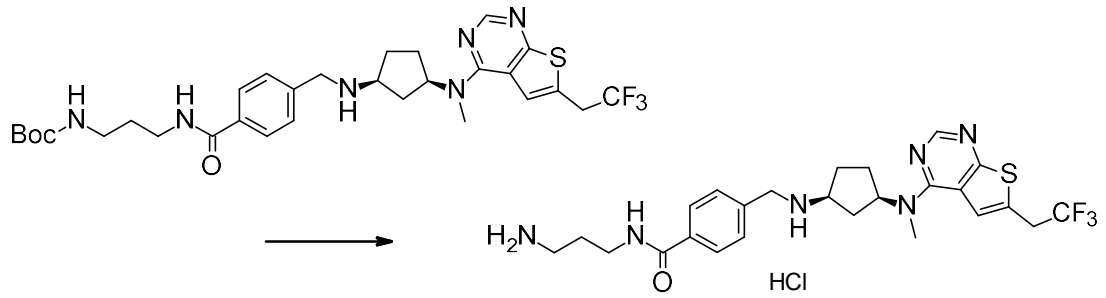
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-4 y el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo de referencia D-85.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.50-1.73 (5H, m), 1.85-1.99 (3H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.20-3.28 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.49-3.54 (2H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 14.0 Hz), 4.90-4.95 (1H, m), 5.30-5.38 (1H, m), 7.28 (1H, br s), 7.34 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, s).

EM (m/z): 621 $(M + H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de N-(3-aminopropil)-4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)benzamida

Fórmula 374



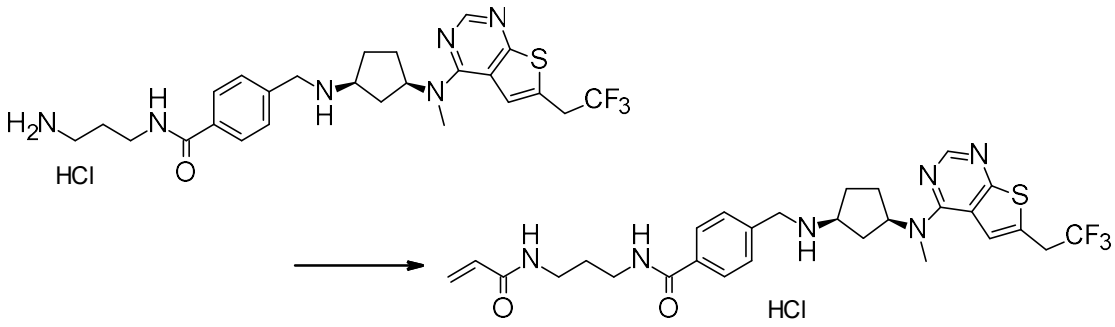
El compuesto del título (608 mg) se obtuvo de la misma manera que en el paso 11 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.81-1.93 (3H, m), 2.04-2.23 (4H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.13-4.22 (4H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (3H, br s), 8.65 (1H, s), 8.90 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.89-9.98 (1H, m), 10.09-10.19 (1H, m).

EM (m/z): 521 $(M + H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de 4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-N-{3-[(prop-2-enoil)amino]propil}benzamida

Fórmula 375



Al compuesto (250 mg) obtenido en el paso anterior 2 se añadieron diclorometano (5 ml) y DIPEA (0.435 ml). Cloruro de acriloilo (0.022 ml) se añadió a la misma con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Agua y diclorometano se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar una forma libre (37 mg) del compuesto del título como un sólido. Esto se disolvió en etanol (3 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.064 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (39 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.66-1.73 (2H, m), 1.87-2.10 (5H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.27-3.31 (5H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.23-5.31 (1H, m), 5.58 (1H, dd, J = 10.3, 2.1 Hz), 6.07 (1H, dd, J = 17.0, 2.1 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 17.0, 10.3 Hz), 7.66 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.38 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.30-9.38 (1H, m), 9.43-9.51 (1H, m).

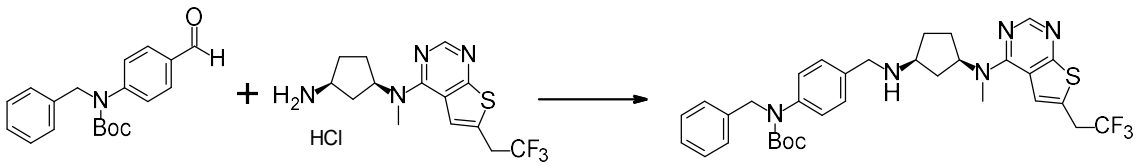
EM (m/z): 575 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 7

Clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(bencilamino)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 [4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]carbamato de terc-butil bencilo

Fórmula 376



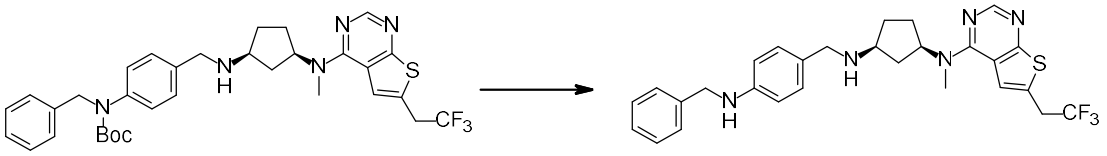
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-4 y el compuesto obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia D-89.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 1.55-1.68 (2H, m), 1.85-1.96 (3H, m), 2.21-2.28 (1H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.74 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.28-5.35 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.20-7.26 (5H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 8.41 (1H, s).

EM (m/z): 626 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3S)-N^3-{[4-(bencilamino)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 377

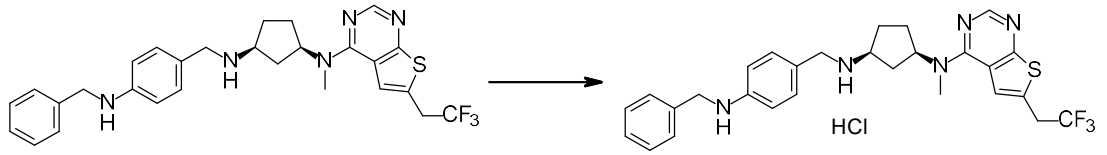


A una solución del compuesto (397 mg) obtenido en el paso anterior 1 en diclorometano (1.5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1) (1.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y la solución de reacción se basificó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico 0.1%) para dar el compuesto del título (301 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.62 (3H, m), 1.85-1.98 (3H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.67 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 4.32 (2H, s), 5.27-5.36 (1H, m), 6.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.32-7.39 (5H, m), 8.41 (1H, s).

Paso 3 Clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(bencilamino)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 378



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($DMSO-D_6$) δ: 1.81-2.10 (5H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.94 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.30 (2H, s), 5.19-5.28 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 6.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17-7.24 (3H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.79-9.04 (2H, m).

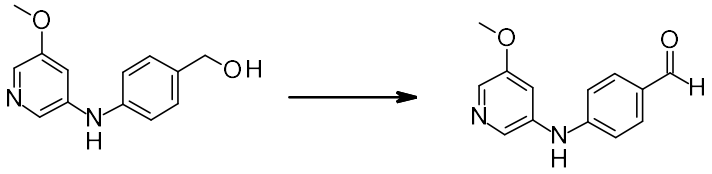
EM (m/z): 526 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de (1R,3S)-N^3-({4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]fenil}metil)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]benzaldehído

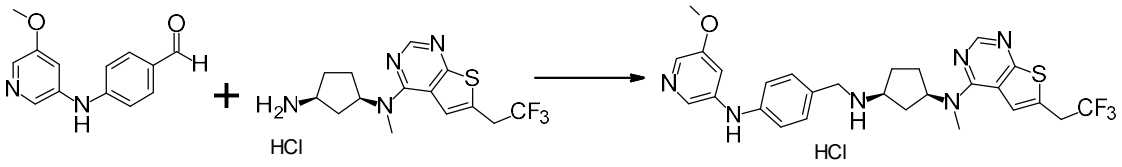
Fórmula 379



A una solución del compuesto (0.117 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia D-94 en THF (5.07 ml) se añadió dióxido de manganeso (0.441 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se dejó reposar durante la noche. Dióxido de manganeso adicional (0.441 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a 45°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo obtenido del compuesto del título se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S)-N^3-({4-[(5-metoxipiridin-3-il)amino]fenil}metil)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 380



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 y el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1 y el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-4.

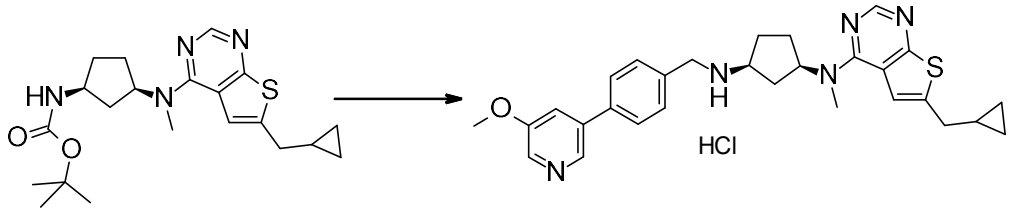
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.86-1.89 (1H, br m), 2.00-2.08 (4H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 4.06-4.12 (4H, m), 5.28 (1H, br s), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.05-8.07 (2H, m), 8.40 (1H, s), 9.37-9.52 (3H, br m).

EM (m/z): 543 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(ciclopropilmetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N^3-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^1-metilciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 381



El compuesto (205 mg) obtenido en el ejemplo de referencia C-29 se disolvió en diclorometano (5 ml), y cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 5 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó bajo presión reducida. Diclorometano (5 ml) y DIPEA (0.266 ml) se añadieron al residuo obtenido. El compuesto (119 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-65, triacetoxiborohidruro de sodio (324 mg) y ácido acético (0.132 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Diclorometano y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a separación líquida, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol, seguido de acetato de etilo/metanol) para dar una forma libre (40 mg) del compuesto del título. Esto se disolvió en etanol (3 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.240 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (23 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.29-0.32 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 1.02-1.09 (1H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 2.06-2.17 (4H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.59-3.65 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.24 (2H, br s), 5.23-5.32 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 9.94 (1H, br s).

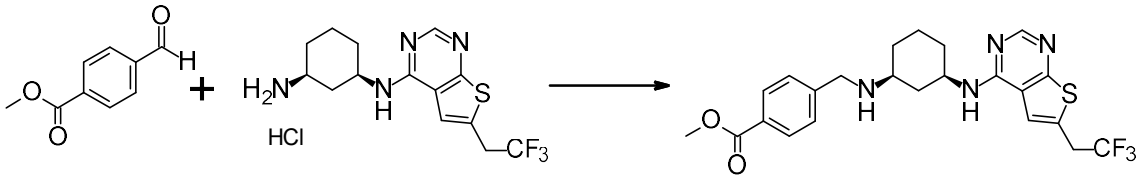
EM (m/z): 500 $(M + H)^+$.

EJEMPLO 10

Clorhidrato de N-(oxetan-3-il)-4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzamida

Paso 1 4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzoato de metilo

Fórmula 382



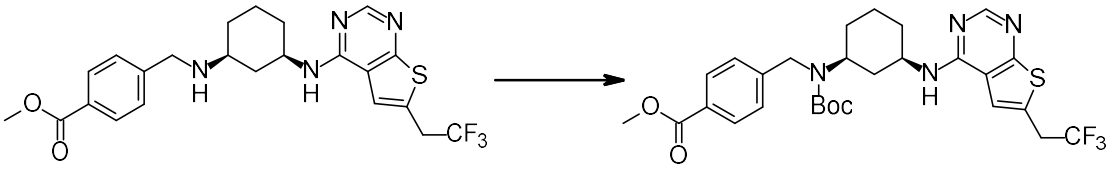
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-2 y 4-formilbenzoato de metilo (CAS: 1571-08-0).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.19-1.43 (2H, m), 1.49-1.72 (2H, m), 1.79-2.00 (3H, m), 2.28 (1H, br s), 2.99 (1H, br s), 3.56 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.88 (3H, s), 3.91-4.06 (2H, m), 4.26 (1H, br s), 6.60-6.79 (1H, m), 7.06 (1H, br s), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.42 (1H, s).

EM (m/z): 479 $(M+H)^+$.

Paso 2 4-({(terc-butoxicarbonil)[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzoato de metilo

Fórmula 383



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 7 del ejemplo de referencia A-16, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 1.

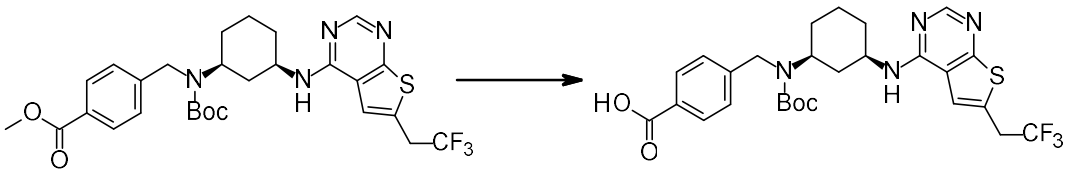
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02-1.12 (1H, m), 1.26-1.56 (12H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.11

(1H, d, J = 11.7 Hz), 2.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.91 (3H, s), 4.04-4.15 (1H, m), 4.25 (1H, br s), 4.42 (2H, br s), 4.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (1H, s).

EM (m/z): 579 $(M+H)^+$.

Paso 3 Ácido 4-({(terc-butoxicarbonil)[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzoico

Fórmula 384



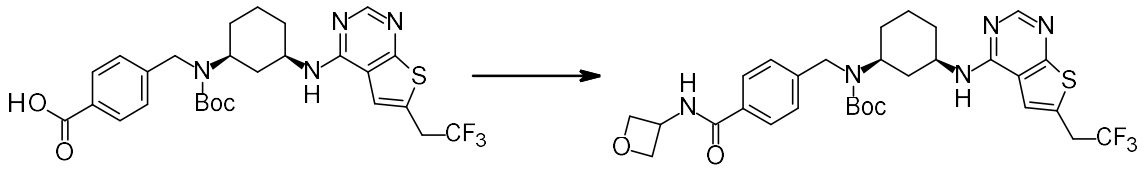
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 9 del ejemplo de referencia A-1, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN ($DMSO-D_6$) δ: 1.09-1.36 (9H, m), 1.35-1.55 (5H, m), 1.76 (1H, d, J = 11.7 Hz), 1.86 (1H, d, J = 11.7 Hz), 1.96 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.04 (2H, q, J = 11.7 Hz), 4.05-4.22 (2H, m), 4.42 (2H, br s), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.83 (1H, d, J= 7.4Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, s), 12.84 (1H, s).

EM (m/z): 565 $(M+H)^+$.

Paso 4 ({4-[(oxetan-3-il)carbamoil]fenil}metil)[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Fórmula 385



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo de referencia C-32, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 3 y 3-oxetanamina.

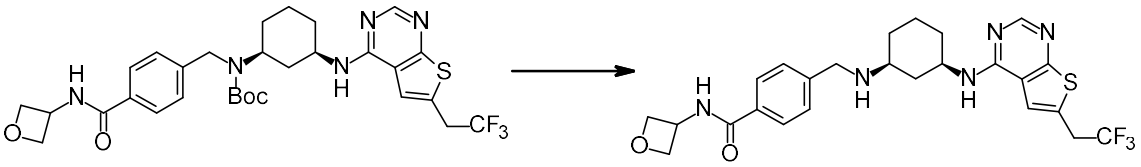
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.02-1.13 (1H, m), 1.24-1.58 (13H, m), 1.76 (1H, d, J = 11.7 Hz), 1.84 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.10 (1H, d, J = 10.4 Hz), 2.20 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.56-3.66 (2H, m),

4.24 (1H, br s), 4.41 (2H, br s), 4.60 (2H, td, J = 6.7, 2.5 Hz), 4.94-5.01 (1H, m), 5.01 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.23 (1H, dt, J = 6.7, 6.1 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.02 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, br s), 8.45 (1H, s).

EM (m/z) : 620 $(M+H)^+$.

Paso 5 N-(oxetan-3-il)-4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzamida

Fórmula 386

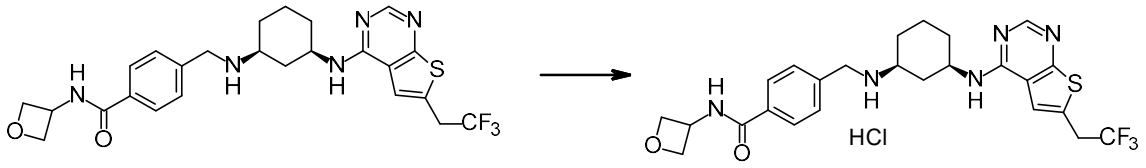


A una solución del compuesto (47.9 mg) obtenido en el paso anterior 4 en diclorometano (0.4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1) (0.2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y la solución de reacción se basificó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico 0.1%) para dar el compuesto del título (34.1 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.39-1.63 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 3.35 (1H, s), 3.67 (1H, br s), 3.76-3.91 (4H, m), 4.25 (1H, br s), 4.33 (2H, s), 4.48-4.61 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.48 (2H, br s).

Paso 6 Clorhidrato de N-(oxetan-3-il)-4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)benzamida

Fórmula 387



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 5.

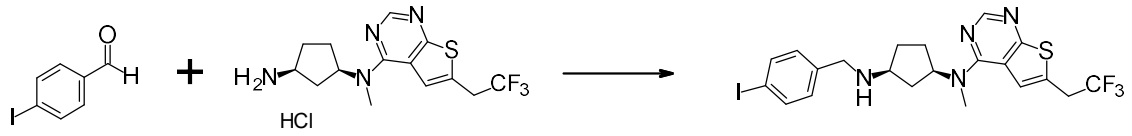
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.21-1.50 (4H, m), 1.79-1.93 (2H, m), 2.08 (1H, br s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.54 (1H, s), 2.88 (1H, br s), 3.47-3.53 (1H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.03-4.16 (4H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 7.63-7.70 (3H, m), 8.00 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, s).

EJEMPLO 11

Clorhidrato de 5-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]piridin-2(1H)-ona

Paso 1 (1R,3S)-N^3-[(4-yodofenil)metil]-N^3-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 388

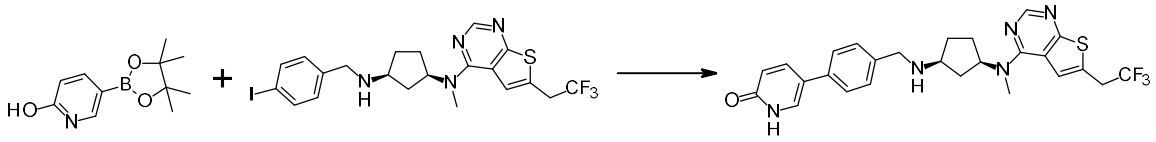


El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-4 y 4-yodobenzaldehído (CAS: 15164-44-0).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.58-1.73 (2H, m), 1.88-1.97 (3H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.4 Hz), 3.73-3.80 (2H, m), 5.04 (1H, br s), 5.27-5.35 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s).

Paso 2 5-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]piridin-2(1H)-ona

Fórmula 389



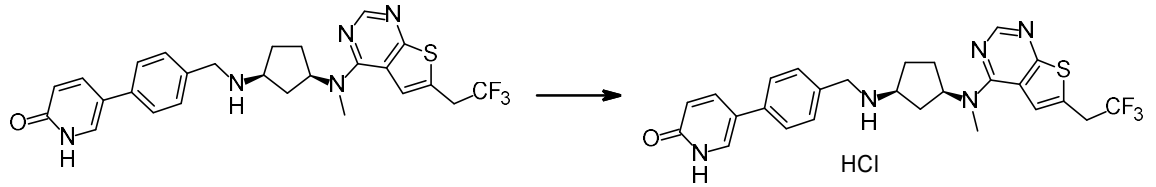
El compuesto (0.110 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en 1,4-dioxano (2.00 ml), y 2-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (CAS: 1054483-78-1) (0.0600 g), aducto de diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]paladio(II) (0.0295 g) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1.00 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó con calentamiento en un reactor de microondas a 110°C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, agua se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice amino (diclorometano/acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.0828 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.22 (1H, dd, J = 13.5, 6.7 Hz), 1.52-1.55 (1H, br m), 1.65-1.66 (1H, br m), 1.96 (3H, d, J = 8.6 Hz), 2.26-2.33 (1H, m), 3.23-3.30 (4H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.83 (2H, s), 5.30-5.35 (1H, br m), 6.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35-7.39 (5H, br m), 7.61 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.41-8.42 (1H, br m).

EM (m/z): 514 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de 5-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]piridin-2(1H)-ona

Fórmula 390



El compuesto (0.0828 g) obtenido en el paso anterior 2 se disolvió en etanol (3.00 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.161 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el compuesto

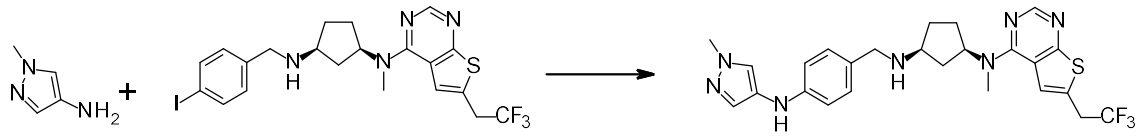
del título (0.0505 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.87-2.11 (5H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.62 (1H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.66-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.8, 2.7 Hz), 8.37 (1H, s), 9.22 (1H, br s), 9.33 (1H, br s).

EJEMPLO 12

(1R,3S)-N^1-metil-N^3-({4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)amino]fenil}metil)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 391



Una mezcla del compuesto (50.0 mg) obtenido en el paso 1 del ejemplo 11, 1-metil-1H-pirazol-4-amina (CAS: 69843-13-6) (16.2 mg), carbonato de cesio (89.5 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (15.9 mg), acetato de paladio(II) (4.8 mg) y 1,4-dioxano (1.0 ml) se agitó con calentamiento bajo una atmósfera de nitrógeno en un reactor de microondas a 110°C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (agua/acetonitrilo/ácido fórmico 0.1%) para dar el compuesto del título (9.86 mg) como un sólido.

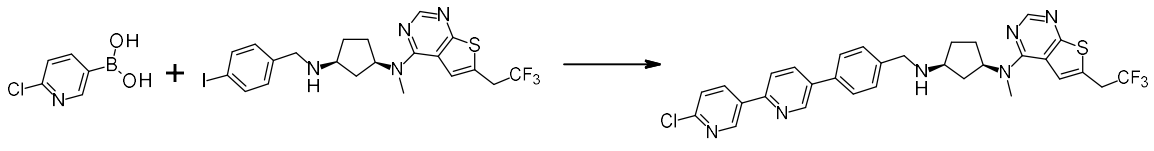
^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.92-2.13 (4H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.65 (1H, s), 3.37 (3H, s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.11 (2H, s), 5.24-5.33 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.48 (1H, br s).

EM (m/z): 516 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 13

(1R,3S)-N³-{[4-(6'-cloro[2,3'-bipiridina]-5-il)fenil]metil}-N¹-metil-N¹-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 392



El compuesto (0.269 g) obtenido en el paso 1 del ejemplo 11 se disolvió en etilen glicol dimetil éter (2.28 ml), y ácido 6-cloro-3-piridinilborónico (CAS: 444120-91-6) (0.143 g), aducto de diclorometano dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.0320 g), carbonato de potasio (0.189 g) y agua (0.228 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.0101 g) como un sólido.

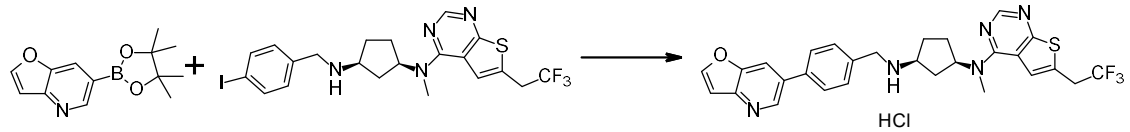
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.67 (3H, br m), 1.94-1.97 (2H, br m), 2.26-2.33 (1H, m), 3.24-3.29 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.85 (2H, s), 5.35 (1H, q, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44-7.48 (3H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 8.41 (1H, s), 8.60 (1H, s).

EM (m/z):610 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 14

Clorhidrato de (1R,3S)-N³-{[4-(furo[3,2-b]piridin-6-il)fenil]metil}-N¹-metil-N¹-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 393



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 y paso 3 del ejemplo 11, usando el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 11 y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)furo[3,2-b]piridina (CAS: 1188539-34-5).

1H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.88-2.13 (4H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.65 (1H, br s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.24-5.33 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 7.71 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 1.8, 1.2 Hz), 8.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.26 (1H, br s), 9.38 (1H, br s).

EM (m/z):538 $(M+H)^+$.

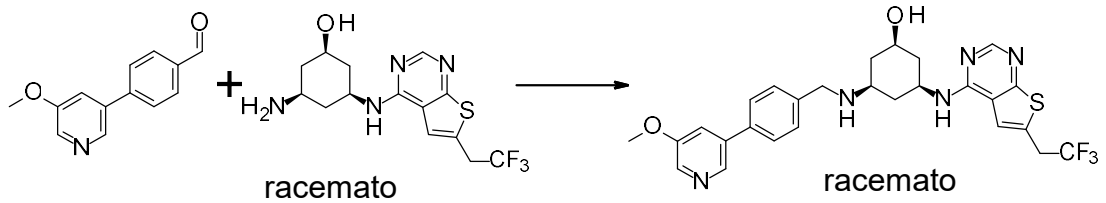
EJEMPLO 15

Clorhidrato de (1R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (15A)

Clorhidrato de (1S,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (15B)

Paso 1 (1R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (racemato)

Fórmula 394



El compuesto del título (390 mg) se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-18 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-65.

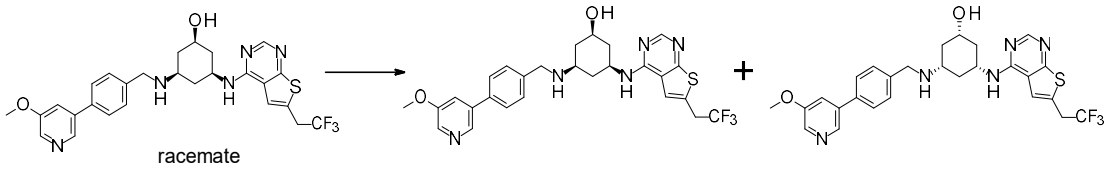
^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.95-1.11 (2H, m), 1.25-1.28 (1H, m), 2.10-2.16 (3H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 3.48-3.50 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.00-4.10 (3H, m), 4.71 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 8.27-8.27 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 544 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (una forma libre de 15A)

(1S,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (una forma libre de 15B)

Fórmula 395



El compuesto (390 mg) obtenido en el Paso 1 anterior se sometió a resolución óptica con cromatografía líquida de alta resolución quiral (CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, fase móvil: n-hexano/2-propanol) para dar una forma (un componente eluido anteriormente, 150 mg) de 15A, y una forma libre (un componente eluido más tarde, 185 mg) de 15B, respectivamente como un sólido.

la forma libre de 15A (componente eluido al inicio)

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 0.95-1.29 (3H, m), 2.04-2.19 (4H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.78-3.79 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.99-4.10 (3H, m), 4.71-4.73 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.61 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.27-8.28 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 544 $(M+H)^+$.

la forma libre de 15B (componente eluido posteriormente)

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.05-1.25 (3H, m), 2.12-2.19 (4H, m), 2.54-2.57 (1H, m), 3.51-3.54 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.03-4.14 (3H, m), 4.76-4.78 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62-7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, s).

condición de separación (análisis) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 0.46cm×15cm, caudal 1.0 ml/min, fase móvil: n-hexano/2-propanol=20/80 a 0/100, temperatura 26°C

la forma libre de 15A tiempo de retención 3.0 min, la forma libre de 15B tiempo de retención 3.6 min

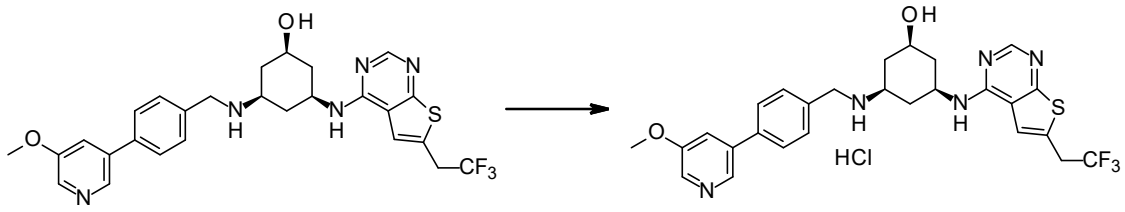
condición de separación (preparativa) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 2.5cm×25cm, caudal 20 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol=50/50, temperatura 40°C

la forma libre de 15A tiempo de retención 5.7 min, la forma libre de 15B tiempo de

retención 7.2 min

Paso 3 Clorhidrato de (1R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (15A)

Fórmula 396



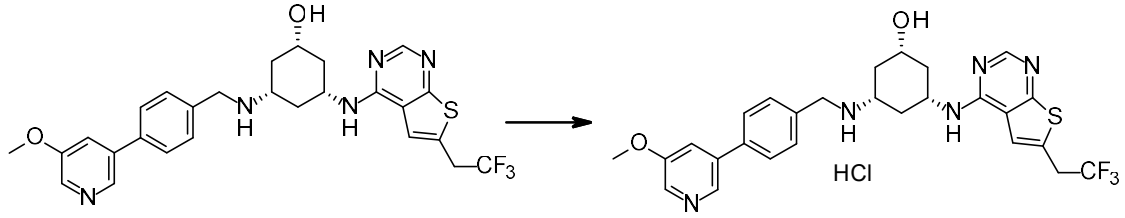
Una mezcla de la forma libre de 15A (isómero menos polar, 149 mg) obtenido en el paso anterior 2, ácido clorhídrico (1 mol/l, solución d etanol, 0.274 ml) y etanol (2 ml) se agitó, y se concentró bajo presión reducida. Solución de etanol/dietil éter se añadió al residuo, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (142 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.29-1.49 (3H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.58-3.61 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.05-4.08 (2H, m), 4.19-4.24 (3H, m), 7.66-7.69 (4H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.33-8.34 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.18-9.21 (2H, m).

EM (m/z):544 $(M+H)^+$.

Paso 4 Clorhidrato de (1S,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol (15B)

Fórmula 397



Una mezcla de la forma libre de 15B (125 mg) obtenido en el paso anterior 9, ácido clorhídrico (1 mol/l, solución de etanol, 0.23 ml) y etanol (2 ml) se agitó, y se concentró bajo presión reducida. Solución de etanol/dietil éter se añadió al residuo, y el sólido resultante se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (116 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.40-1.52 (3H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.45-2.48 (2H, m),

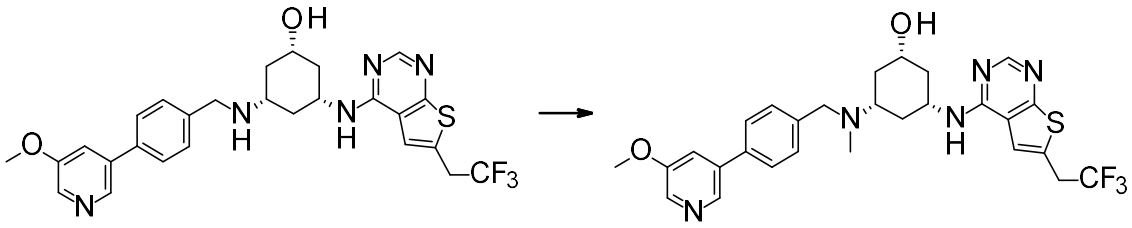
3.28-3.31 (1H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.08-4.11 (2H, m), 4.25-4.27 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.17-8.19 (1H, m), 8.38-8.39 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.37-9.40 (2H, m).

EM (m/z):544 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 16

(1R,3S,5R)-3-[{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}(metil)amino]-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexan-1-ol

Fórmula 398



Una mezcla del compuesto (la forma libre de 15B) (0.0353 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo 15, diclorometano (0.649 ml) y piridina (0.0157 ml) se enfrió con hielo, y trifluorometanosulfonato de metilo (0.0147 ml) se añadió a la misma. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se calentó gradualmente a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y piridina adicional (0.0261 ml) y trifluorometanosulfonato de metilo (0.0294 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego a temperatura ambiente durante la noche. Solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol) y TLC preparativa en gel de sílice amino (diclorometano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0.0028 g).

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 0.88-0.91 (2H, m), 1.38-1.51 (3H, m), 1.59 (1H, s), 2.23-2.32 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.85 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, q, J = 10.6 Hz), 3.95 (3H, s), 4.63 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.39 (1H, s).

EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.

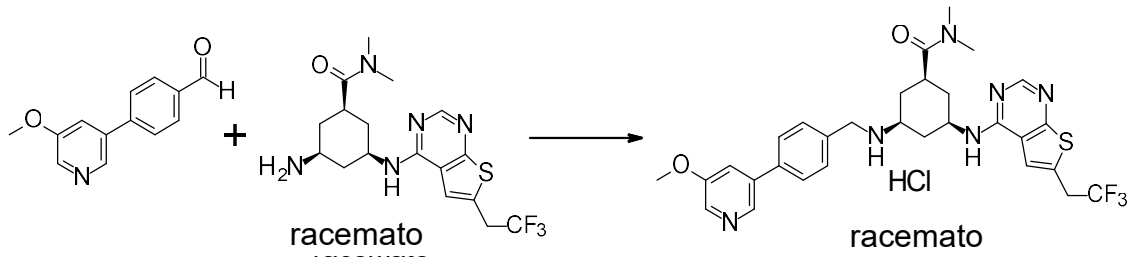
EJEMPLO 17

Clorhidrato de (1S,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (17A)

Clorhidrato de (1R,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (17B)

Paso 1 Clorhidrato de (1R,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (racemato)

Fórmula 399

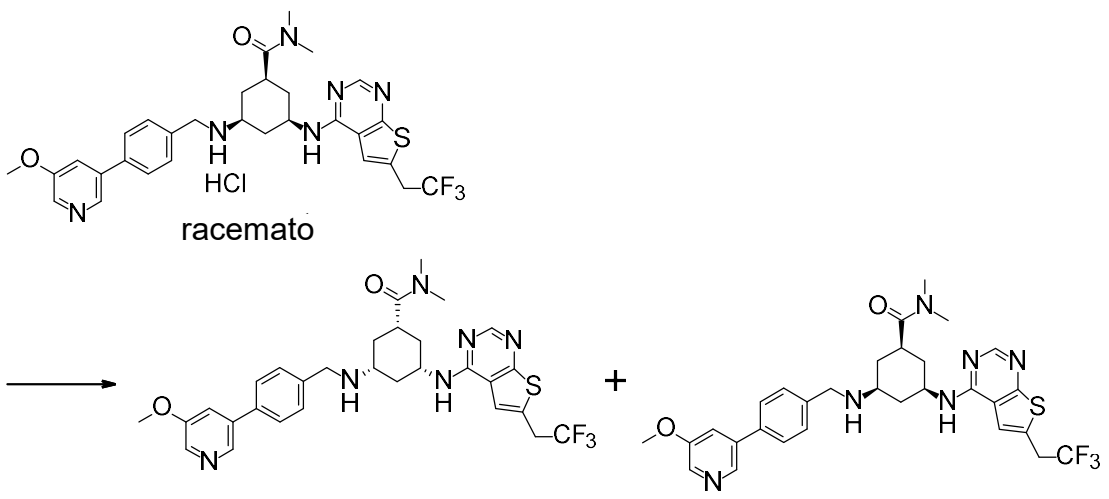


A una mezcla del compuesto (0.0375 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-17, el compuesto (0.0240 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-65 y cloroformo (2.0 ml) se añadió ortotitanato de tetraisopropilo (CAS: 546-68-9) (0.083 ml) a temperatura ambiente. Esto solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, triacetoxiborohidruro de sodio (pureza 97%, 0.109 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se dejó reposar durante 16 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (10 ml) se añadieron a esta solución de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por amino cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar un aceite (0.0457 g). A una mezcla del aceite obtenido (0.0457 g) y etanol (3.0 ml) se añadió solución de etanol cloruro de hidrógeno 1N (0.076 ml) a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y se concentró bajo presión reducida. Una suspensión del residuo en etanol (0.05 ml) y dietil éter (6.0 ml) se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida a 40°C durante 2 horas para dar el compuesto del título (0.0419 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.46-1.64 (3H, m), 1.91 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.53-2.55 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.01-3.04 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.26-4.28 (2H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 2.4, 1.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.26 (1H, br s), 9.34 (1H, br s).

Paso 2 (1S,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (una forma libre de 17A) (1R,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (una forma libre de 17B)

Fórmula 400



A una mezcla del compuesto (0.0339 g) obtenido en el paso anterior 1 y diclorometano (5.0 ml) se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5.0 ml) a temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, y se extrajo tres veces con diclorometano (10 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida quiral de alta resolución (CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, fase móvil: 2-propanol/n-hexano) para dar una forma libre de 17A (un componente eluido al inicio, 0.0137 g) y una forma libre de 17B (un componente eluido posteriormente, 0.0145 g), respectivamente como un aceite.

la forma libre de 17A (componente eluido al inicio)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.51 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.65 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.92 (1H, br s), 2.12-2.18 (2H, m), 2.48-2.51 (1H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 2.97 (3H,

s), 3.11 (3H, s), 3.61 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.91-3.93 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 5.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 3.0, 1.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.47 (1H, s).

la forma libre de 17B (componente eluido posteriormente)

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.31 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.51 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.65 (1H, q, J = 12.1 Hz), 1.90 (1H, br s), 2.12-2.18 (2H, m), 2.48-2.50 (1H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.61 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.91-3.93 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.40-4.44 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 3.0, 1.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.30 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.47 (1H, s).

condición de separación (análisis) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 0.46cm×15cm, caudal 1.0 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol=50/50 a 0/100, temperatura 40°C

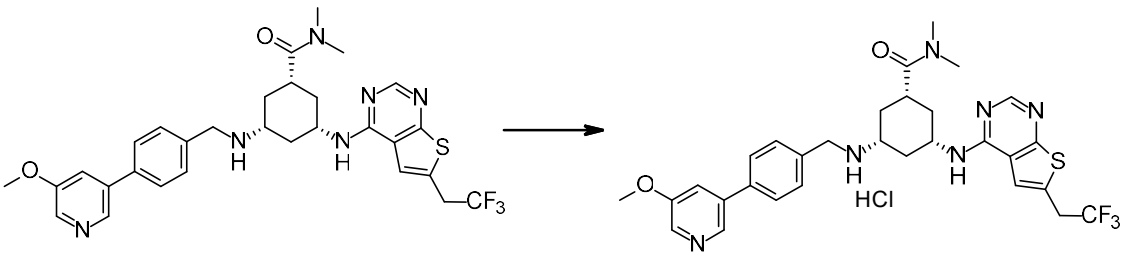
la forma libre de 17A tiempo de retención 5.2 min, la forma libre de 17B tiempo de retención 7.3 min

condición de separación (preparativa) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 2.0cm×25cm, caudal 10 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol=25/75, temperatura 20°C

la forma libre de 17A tiempo de retención 14.0 min, la forma libre de 17B tiempo de retención 19.8 min

Paso 3 Clorhidrato de (1S,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (17A)

Fórmula 401



A una mezcla de la forma libre de 17A (0.0137 g) obtenido en el paso anterior 2 y etanol (5.0 ml) se añadió solución de etanol cloruro de hidrógeno (0.030 ml) a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y se concentró bajo presión reducida. Una suspensión del residuo en etanol (0.05 ml) y dietil éter (6.0 ml) se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida a 40°C durante 2 horas para dar el compuesto del título

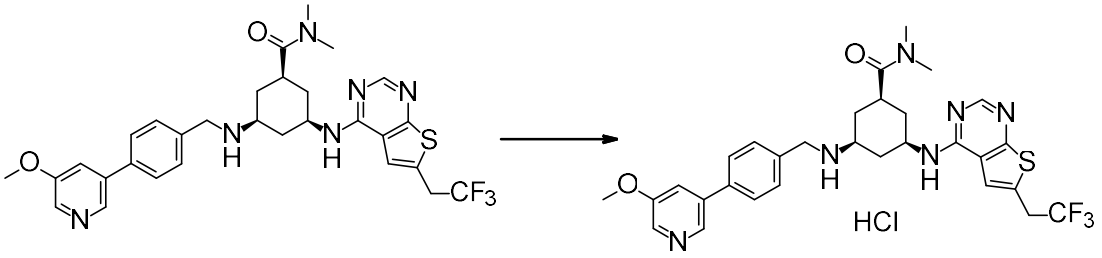
(0.0120 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.46-1.56 (3H, m), 1.91 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.20 (1H, d, J = 13.4 Hz), 2.54 (1H, s), 2.84 (3H, s), 3.01-3.03 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 11.5 Hz), 4.29-4.31 (2H, m), 4.33-4.36 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.88 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.09 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.09 (1H, br s), 9.16 (1H, br s).

EM (m/z): 599 $(M+H)^+$.

Paso 4 Clorhidrato de (1R,3S,5R)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-N,N-dimetil-5-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexano-1-carboxamida (17B)

Fórmula 402



A una mezcla de la forma libre de 17B (0.0145 g) obtenido en el paso anterior 2 y etanol (5.0 ml) se añadió una solución de etanol cloruro de hidrógeno (0.030 ml) a temperatura ambiente. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y se concentró bajo presión reducida. Una suspensión del residuo en etanol (0.05 ml) y dietil éter (6.0 ml) se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida a 40°C durante 2 horas para dar el compuesto del título (0.0145 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.52-1.61 (3H, m), 1.90 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.1 Hz), 2.53-2.54 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.99-3.02 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.27-4.29 (2H, m), 4.35-4.36 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, s), 8.38-8.39 (2H, m), 8.61 (1H, s), 9.33 (1H, br s), 9.41 (1H, br s).

EM (m/z): 599 $(M+H)^+$.

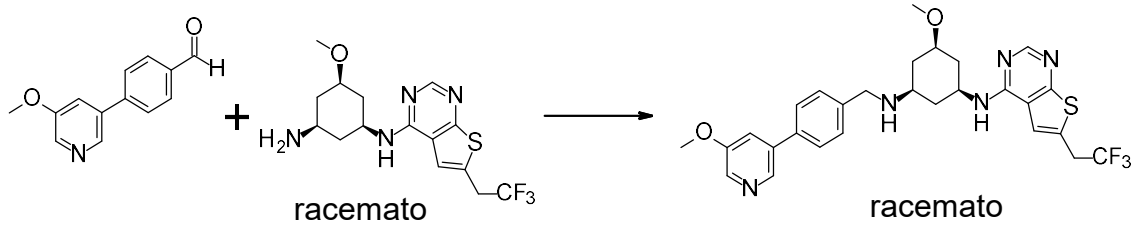
EJEMPLO 18

Clorhidrato de (1R,3S,5R)-5-metoxi-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Clorhidrato de (1S,3R,5S)-5-metoxi-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 (1R,3S,5R)-5-metoxi-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Fórmula 403



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia E-3, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-18 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-65.

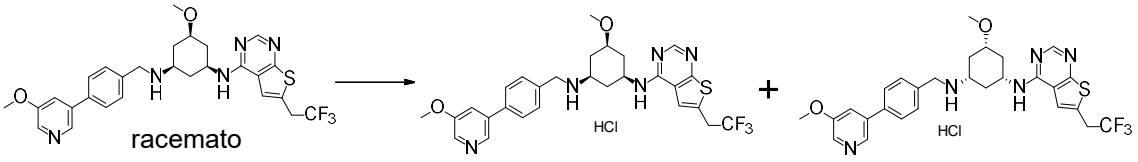
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.25-1.39 (3H, m), 2.34-2.44 (3H, m), 2.83-2.88 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.39-3.44 (1H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.36 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.64 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.30 (1H, t, J = 2.7 Hz), 8.45 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.47 (1H, s).

EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S,5R)-5-metoxi-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Clorhidrato de (1S,3R,5S)-5-metoxi-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 404



El compuesto (0.24 g) obtenido en el paso anterior 1 se sometió a resolución óptica

con cromatografía líquida quiral de alta resolución (CHRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, fase móvil: n-hexano/2-propanol/acetato de etilo/dietilamina) para dar una forma libre de 18A (un componente eluido al inicio, 69 mg) y una forma libre de 18B (un componente eluido posteriormente, 51 mg).

La forma libre de 18A (0.069 g) se disolvió en metanol (3.00 ml), ácido clorhídrico 1N (0.124 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar un compuesto (18A) (0.069 g) del compuesto del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.37-1.59 (3H, m), 2.48-2.54 (1H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.40-3.53 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.87 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.98 (3H, s), 4.31-4.41 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73-7.75 (1H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br s).

EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.

La forma libre de 18B (0.051 g) se disolvió en metanol (3.00 ml), ácido clorhídrico 1N (0.092 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Dietil éter se añadió al residuo, y el sólido se recolectó por filtración para dar el otro compuesto (18B) (0.054 g) del compuesto del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.34-1.53 (3H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.88 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.32-4.39 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.45 (1H, br s).

EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.

condición de separación (análisis) CHRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 0.46cm×25cm, caudal 1.0 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol/acetato de etilo/dietilamina=50/30/20/0.1, temperatura 40°C la forma libre de 18A tiempo de retención 7.2 min, la forma libre de 18B tiempo de retención 9.8 min condición de separación (preparativa) CHRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 2.0cm×25cm, caudal 5.7 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol/acetato de etilo/dietilamina=50/30/20/0.1, temperatura 40°C la forma libre de 18A tiempo de retención 21 min, la forma libre de 18B tiempo de retención 27 min

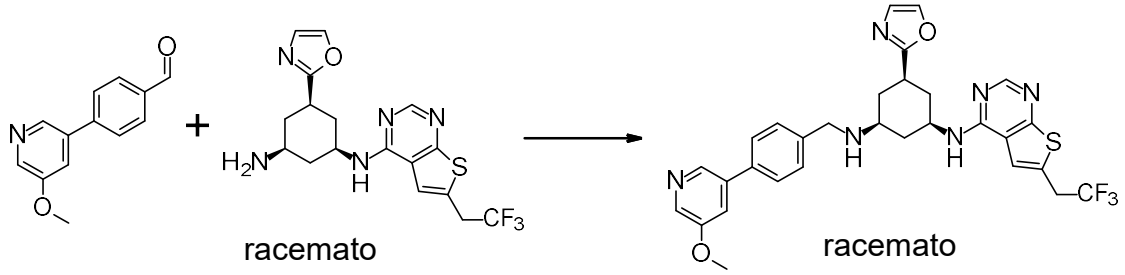
EJEMPLO 19

Clorhidrato de (1S,3R,5R)-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Clorhidrato de (1R,3S,5S)-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 (1S,3R,5R)-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina (racemato)

Fórmula 405



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia E-3, usando el compuesto obtenido en el paso 6 del ejemplo de referencia C-32 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-65.

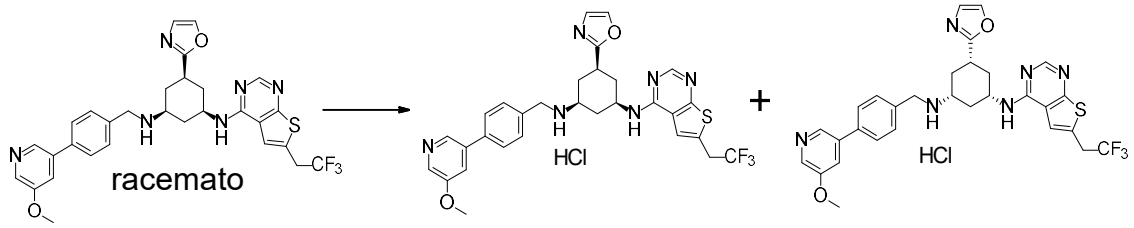
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.75 (4H, m), 2.42-2.63 (3H, m), 2.89-3.02 (1H, m), 3.05-3.19 (1H, m), 3.55-3.67 (2H, m), 3.88-3.98 (5H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 5.35 (1H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.35-7.38 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m), 8.48 (1H, s).

EM (m/z): 595 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1S,3R,5R)-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Clorhidrato de (1R,3S,5S)-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-5-(1,3-oxazol-2-il)-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 406



El compuesto obtenido en el paso anterior 1 (68 mg) se sometió a resolución óptica con cromatografía líquida quiral de alta resolución (CHRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, fase móvil: n-hexano/2-propanol) para dar una forma libre de 19A (un componente eluido al inicio, 22 mg) y una forma libre de 19B (un componente eluido posteriormente, 23 mg).

A una solución de la forma libre de 19A (22 mg) en etanol (0.500 ml) se añadió ácido clorhídrico 2N (0.0185 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Etanol (1.00 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se concentró de forma azeotrópica, y el residuo se solidificó con dietil éter para dar un compuesto (19A) (23 mg) del compuesto del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.53-1.77 (3H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.92-3.94 (3H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.27-4.45 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.65-7.76 (4H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.33-8.37 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.55-8.59 (1H, m).

EM (m/z) : 595 $(M+H)^+$.

A una solución de la forma libre de 19B (23 mg) en etanol (0.500 ml) se añadió ácido clorhídrico 2N (0.0196 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Etanol (1.00 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se concentró de forma azeotrópica, y el residuo se solidificó con dietil éter para dar el otro compuesto (19B) (23 mg) del compuesto del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.54-1.77 (3H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.54-2.67 (2H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 3.93-3.93 (3H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.27-4.45 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.11-8.19 (1H, m), 8.35 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 8.54-8.58 (1H, m), 9.34 (2H, br s).

EM (m/z):595 $(M+H)^+$.

condición de separación (análisis) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 0.46cm×15cm, caudal 1.0 ml/min, fase móvil 2-propanol 100%, temperatura 40°C la forma libre de 19A tiempo de retención 5.4 min, la forma libre de 19B tiempo de retención 7.7 min condición de separación (preparativa) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IA, tamaño 2cm×25cm, caudal 10 ml/min, fase móvil n-hexano/2-propanol=20/80, temperatura ca. 20°C la forma libre de 19A tiempo de retención 19.9 min, la forma libre de 19B tiempo de retención 32.9 min

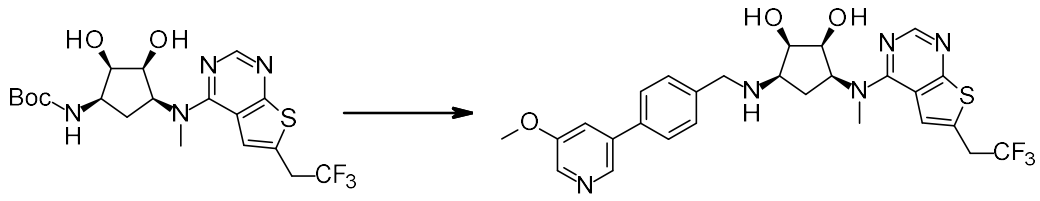
EJEMPLO 20

Clorhidrato de (1S,2R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol (20A)

Clorhidrato de (1R,2S,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol (20B)

Paso 1 (1S,2R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol

Fórmula 407



Una mezcla del isómero A (193 mg) obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia C-33, diclorometano (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un aceite (283 mg). Esto se usó directamente en el siguiente paso. Una mezcla del aceite anterior (283 mg), el compuesto (75.6 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-65, DIPEA (0.218 ml), diclorometano (4.2 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (265 mg) y ácido acético (0.143 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El compuesto (25.0 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-65 se añadió nuevamente a la misma, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas adicionales. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio

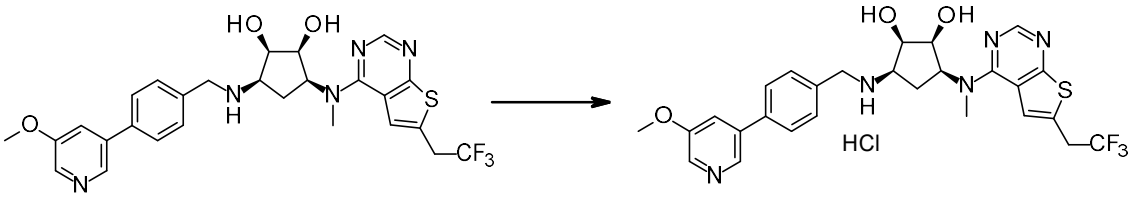
anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol), seguido de TLC preparativa (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (30.3 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.94-2.07 (2H, m), 2.93-2.95 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.82-3.87 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.95-3.97 (1H, m), 4.07-4.12 (3H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 4.97-4.99 (1H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61-7.62 (1H, m), 7.72 (3H, d, J = 8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.49 (1H, s).

EM (m/z): 560 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1S,2R,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol (20A)

Fórmula 408



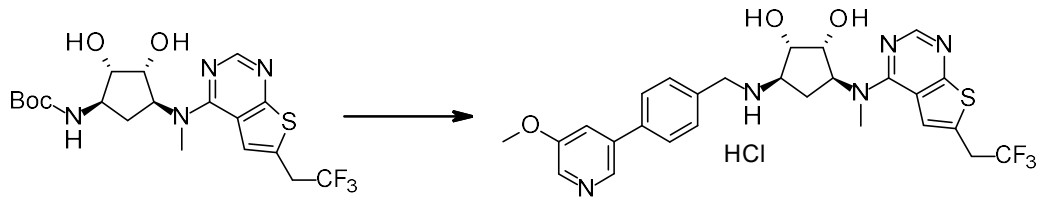
Una mezcla del compuesto (28.3 mg) obtenido en el paso anterior 1, cloruro de hidrógeno (1 mol/l, solución de etanol, 0.0506 ml) y etanol (1 ml) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Etanol/dietil éter se añadió al residuo, y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (25.0 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 2.22-2.33 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.18-4.21 (1H, m), 4.24-4.27 (3H, m), 5.23-5.40 (2H, m), 5.92-5.95 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.75 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.97 (1H, s), 9.16 (1H, s).

EM (m/z): 560 $(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de (1R,2S,3R,5S)-3-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-5-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol (20B)

Fórmula 409



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 anterior y el paso 2, usando el isómero B obtenido en el paso 7 del ejemplo de referencia C-33.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.85-1.91 (1H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.07-4.13 (3H, m), 4.31-4.35 (3H, m), 5.09 (1H, s), 5.26 (2H, s), 7.67-7.75 (4H, m), 7.87 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.38 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.53-9.60 (2H, m).

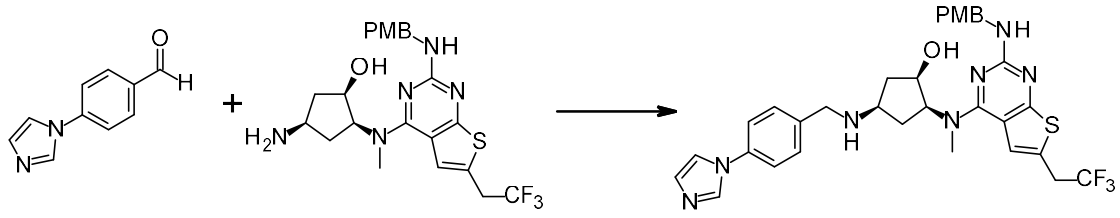
EM (m/z): 560 (M+H)+.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-2-{[2-amino-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol

Paso 1 (1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-{[(4-metoxifenil)metil]amino}-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 410



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-23 y 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (CAS: 10040-98-9).

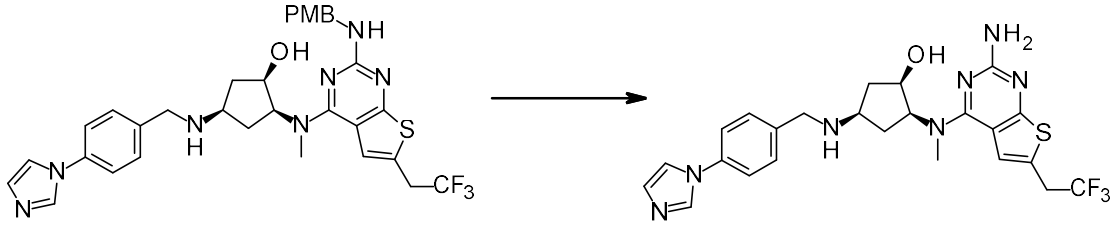
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.75 (1H, dt, J = 14.1, 2.5 Hz), 1.88-2.04 (2H, m), 2.23 (1H, ddd,

J = 14.1, 8.6, 6.7 Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 1.8 Hz), 4.34 (1H, br s), 4.52 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.79 (1H, td, J = 9.7, 4.7 Hz), 5.09 (1H, br s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27-7.28 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, s).

EM (m/z): 638 $(M+H)^+$.

Paso 2 (1R,2S,4R)-2-{[2-amino-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol

Fórmula 411

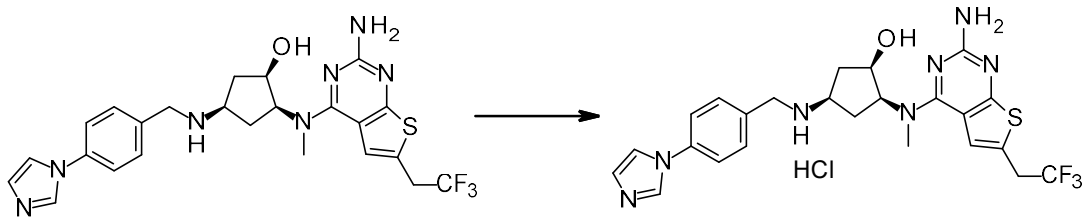


A una solución del compuesto (137 mg) obtenido en el paso anterior 1 en diclorometano (0.55 ml) se añadió ácido trifluoroacético (CAS: 76-05-1) (1.64 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 60°C durante 1.5 horas, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (60.1 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (CD_3OD) δ: 1.59 (1H, ddd, J = 14.1, 6.7, 3.1 Hz), 2.10 (1H, td, J = 12.3, 8.6 Hz), 2.18-2.25 (1H, m), 2.37-2.45 (1H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.71 (2H, q, J = 10.6 Hz), 3.88 (2H, d, J = 3.1 Hz), 4.47-4.51 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.55 (4H, s), 7.57-7.58 (1H, m), 8.14 (1H, s).

Paso 3 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-2-{[2-amino-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol

Fórmula 412



El compuesto (0.601 g) obtenido en el paso anterior 2 se disolvió en etanol (1.5 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.116 ml) se añadió al mismo. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó. El residuo obtenido se suspendió en dietil éter (3 ml), y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.0605 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.78-1.85 (1H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.51 (1H, br s), 3.89 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.24 (2H, br s), 4.35 (1H, br s), 4.74-4.81 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.16 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.37 (1H, s), 9.36-9.48 (2H, m).

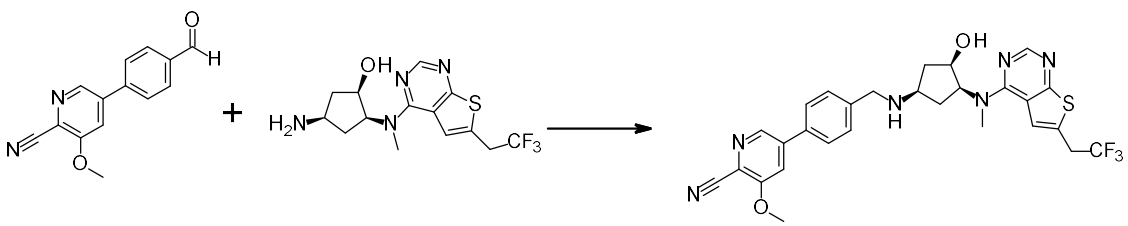
EM (m/z): 518 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 22

Clorhidrato de 5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Paso 1 5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Fórmula 413



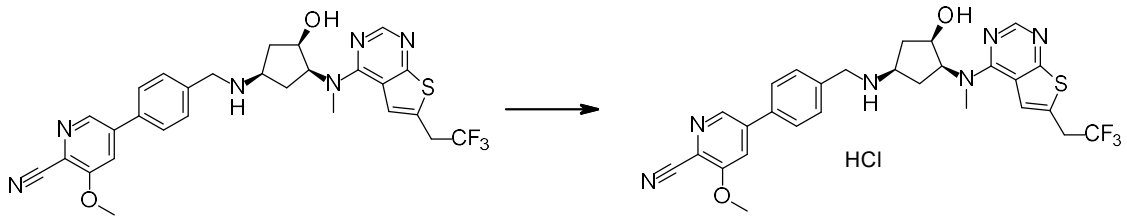
Una mezcla del compuesto (0.0756 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia D-25, el compuesto (0.110 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, triacetoxiborohidruro de sodio (0.208 g), ácido acético (0.092 ml) y diclorometano (5 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.0707 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.84-1.90 (1H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.89-3.96 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.49-4.53 (1H, m), 5.07 (1H, td, J = 9.7, 4.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz).

Paso 2 Clorhidrato de 5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridina-2-carbonitrilo

Fórmula 414



Una mezcla del compuesto (0.0707 g) obtenido en el paso anterior 1, ácido clorhídrico 1N (0.120 ml) y etanol (5.00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en acetonitrilo (10 ml), y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.0683 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 80°C) δ: 1.82-1.90 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.40-2.51 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.58-3.65 (1H, m), 4.03 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.24-4.31 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.01-5.09 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.65-8.66 (1H, m), 9.22-9.38 (1H, m).

EM (m/z): 569 $(M+H)^+$.

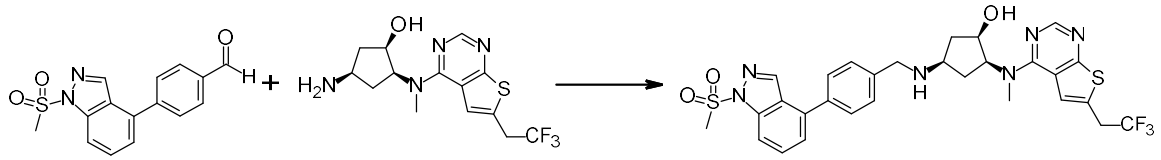
$[\alpha]_D^{20}$ -22.9 (c 1.00, DMSO)

EJEMPLO 23

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metanosulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 (1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metanosulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 415

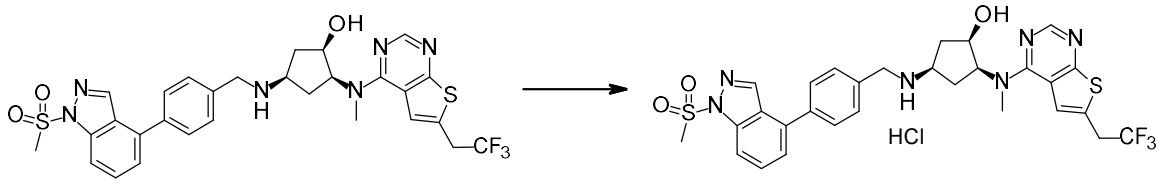


Una mezcla del compuesto (0.0817 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, el compuesto (0.0708 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-40, diclorometano (2.5 ml), DIPEA (0.0411 ml), ácido acético (0.0810 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.150 g) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) usando una columna de gel de sílice amino como una columna de carga para dar el compuesto del título (0.105 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.90 (1H, d, J = 13.5 Hz), 1.95-2.04 (1H, m), 2.10 (1H, ddd, J = 13.5, 6.1, 4.3 Hz), 2.38 (1H, ddd, J = 12.9, 9.8, 6.7 Hz), 3.29 (3H, s), 3.46-3.54 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.64 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.90-3.98 (2H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 5.12 (1H, td, J = 9.8, 4.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.6, 7.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, s), 8.40 (1H, s).

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metanosulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 416



El compuesto (0.105 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en etanol (1.5 ml), y ácido clorhídrico 1N (0.166 ml) se añadió al mismo. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó. El residuo obtenido se suspendió en dietil éter (3 ml), y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.0966 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.81-1.89 (1H, m), 2.28-2.47 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 4.10 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.27-4.33 (2H, m), 4.35-4.38 (1H, br m), 4.92-5.02 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.58 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.73-7.86 (6H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.45-9.57 (2H, m).

EM (m/z):631 $(M+H)^+$.

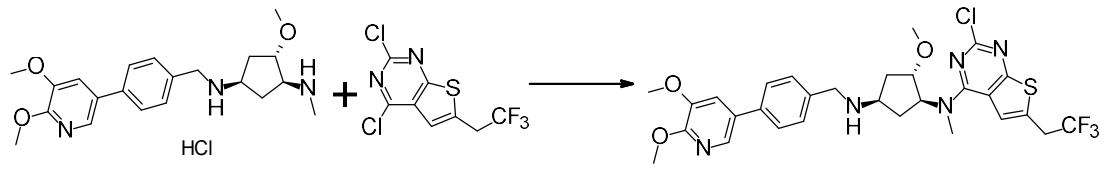
$[\alpha]_D^{20}$ -20.4 (c 1.00, MeOH)

EJEMPLO 24

Clorhidrato de N^4-[(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclopentil]-N^2,N^4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

Paso 1 (1R,3S,4S)-N^3-[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metilciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 417



Una mezcla del compuesto (0.440 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia

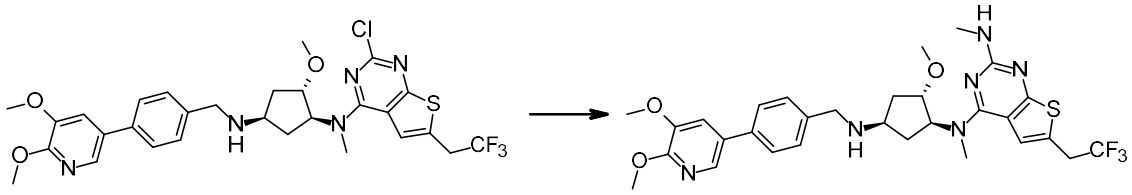
E-2, el compuesto (0.318 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia B-4, 2-propanol (22 ml) y DIPEA (CAS: 7087-68-5) (3.2 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. Salmuera saturada/agua (3:1) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (0.508 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.56-1.65 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.35-3.44 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.61 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.83 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 5.01-5.13 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.49-7.55 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).

EM (m/z): 622, 624 $(M+H)^+$.

Paso 2 N^4-[(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclopentil]-N^2,N^4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

Fórmula 418



El compuesto (0.253 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en butironitrilo (2.5 ml), y clorhidrato de metilamina (CAS: 593-51-1) (0.109 g) y DIPEA (CAS: 7087-68-5) (0.42 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150°C durante 1 hora. Entonces, clorhidrato de metilamina adicional (CAS: 593-51-1) (0.106 g) y DIPEA (CAS: 7087-68-5) (0.40 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol), HPLC de fase inversa (GILSON, agua (ácido fórmico 0.10%)/acetonitrilo (ácido fórmico 0.10%)) y amino cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol). El aceite obtenido se disolvió en dietil éter, y la solución se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.0773 g) como un sólido.

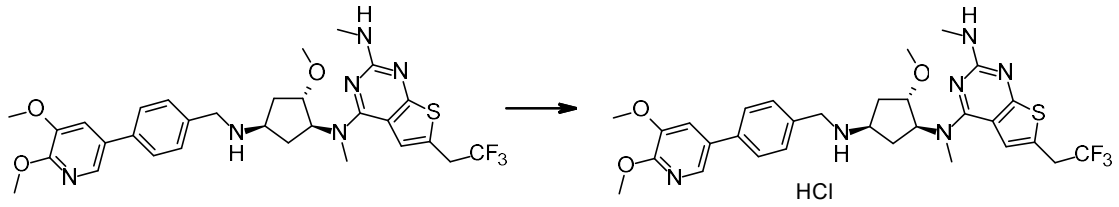
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.53-1.58 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.30-

2.39 (1H, m), 2.99 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.26 (3H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.81 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.85 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.95 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.75 (1H, q, J = 4.9 Hz), 5.11-5.21 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.26 (1H,s), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.5 Hz).

EM (m/z): 617$(M+H)^+$.

Paso 3 Clorhidrato de N^4-[(1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-metoxiciclopentil]-N^2,N^4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina

Fórmula 419



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 3 del ejemplo 2, usando el compuesto obtenido en el paso anterior 2.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.99-2.13 (2H, m), 2.26-2.45 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.22 (6H, s), 3.58-3.71 (1H, m), 3.82-3.96 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.12-4.29 (3H, m), 4.93-5.15 (1H, m), 6.71 (1H, q, J = 4.9 Hz), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.50 (1H, br s), 9.56 (1H, br s).

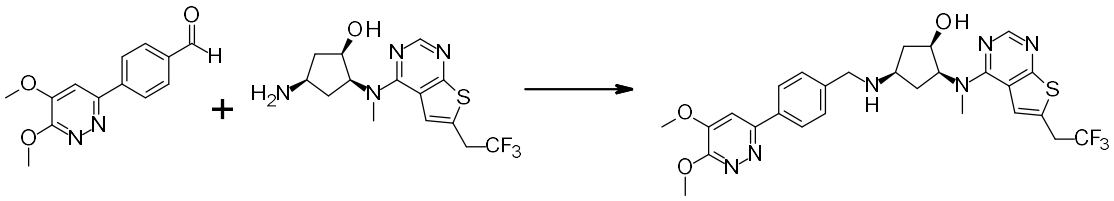
EM (m/z): 617$(M+H)^+$.

EJEMPLO 25

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 420



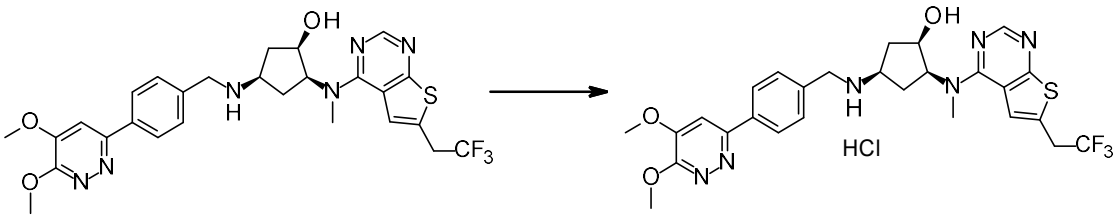
Una mezcla del compuesto (0.102 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14, el compuesto (0.0844 g) obtenido en el ejemplo de referencia D-26, diclorometano (3.2 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (CAS: 56553-60-7) (0.215 g) y ácido acético (0.0500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Agua/solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2/1) se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano/metanol (9/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (0.115 g) como un aceite.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.80-1.86 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.10 (1H, dt, J = 13.9, 5.7 Hz), 2.28-2.38 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.61 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.89 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.93 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.00 (3H, s), 4.23 (3H, s), 4.46-4.51 (1H, m), 5.04 (1H, td, J = 9.7, 4.7 Hz), 7.11 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s).

EM (m/z):575 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 421



El compuesto (0.112 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en etanol (3.6 ml), ácido clorhídrico 1N (0.173 ml) se añadió a la misma, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en dietil éter, y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.104 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.80-1.89 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.66 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.03-4.16 (5H, m), 4.22-4.40 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.67 (1H, s), 7.71-7.79 (3H, m), 8.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.53 (1H, br s).

EM (m/z):575 $(M+H)^+$.

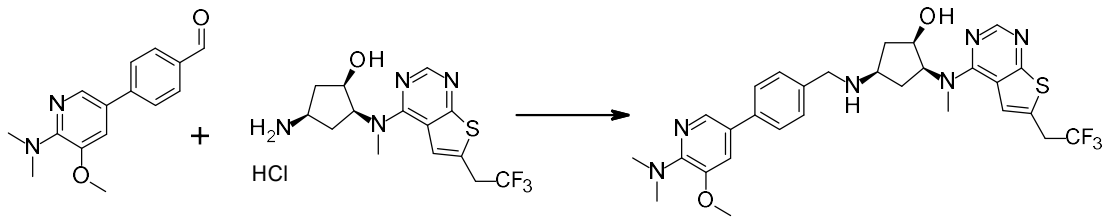
$[\alpha]_D^{20}$ -23.5 (c 1.00, MeOH)

EJEMPLO 26

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 422



Una mezcla del compuesto (0.112 g) obtenido en el paso 3 del ejemplo de referencia

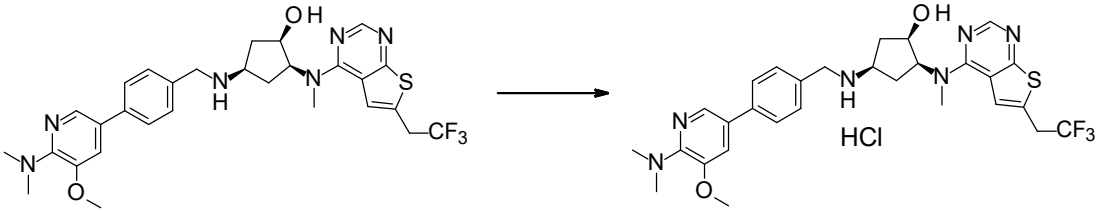
C-14, diclorometano (3.0 ml), el compuesto (0.080 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia D-11, DIPEA (0.153 ml), ácido acético (0.084 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.190 g) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-metanol) usando una columna de gel de sílice amino como una columna de carga para dar el compuesto del título (0.125 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.82 (2H, m), 1.86-2.09 (3H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 3.03 (6H, s), 3.43-3.50 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.83-3.92 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.46-4.51 (1H, m), 5.09-5.18 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37-7.42 (3H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s).

EM (m/z): 587 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 423



El compuesto (0.122 g) obtenido en el paso anterior 1 se disolvió en etanol (2 ml), y solución acuosa de ácido clorhídrico 5N (0.042 ml) se añadió a la misma. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se secó. El residuo obtenido se suspendió en acetonitrilo (2 ml), y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.117 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.79-1.88 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.38-2.55 (2H, m), 2.97 (6H, s), 3.44 (3H, s), 3.53-3.65 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03-4.16 (2H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.88-5.01 (1H, m), 5.11-5.30 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.73-7.81 (3H, m), 8.10-8.14 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.31-9.53 (2H, m).

EM (m/z): 587 $(M+H)^+$.

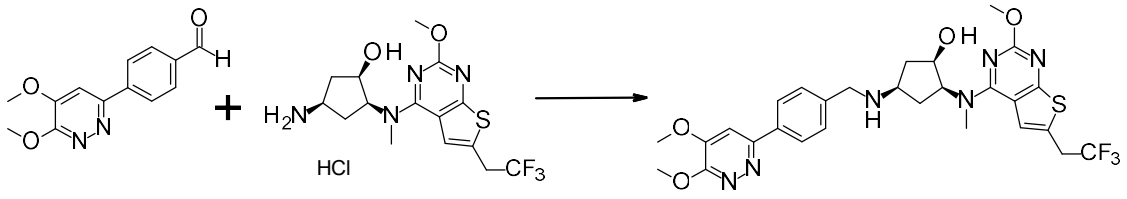
$[\alpha]_D^{20}$ -24.1 (c 1.00, MeOH)

EJEMPLO 27

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Paso 1 (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 424



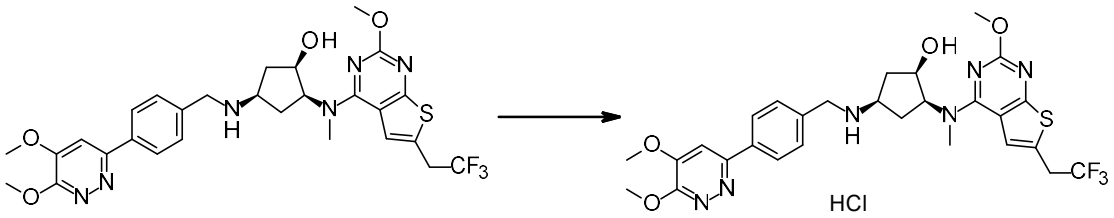
Una mezcla del compuesto (90.0 mg) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-15, el compuesto (55.9 mg) obtenido en el ejemplo de referencia D-26, DIPEA (0.114 ml), diclorometano (2.18 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (139 mg) y ácido acético (0.0624 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano se añadieron a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a separación líquida. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (94.0 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.49-1.51 (1H, m), 2.01-2.18 (3H, m), 3.07-3.10 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.81-3.83 (5H, m), 3.94-3.97 (5H, m), 4.06 (3H, s), 4.29-4.31 (1H, m), 4.72-4.74 (2H, m), 7.46-7.52 (4H, m), 8.00-8.02 (2H, m).

EM (m/z): 605 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 425



Una mezcla del compuesto (90.0 mg) obtenido en el paso anterior 1, etanol (1 ml) y solución de etanol ácido clorhídrico 1N (0.149 ml) se agitó a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Etanol/dietil éter se añadió al residuo, y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (84.1 mg) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.85-1.89 (1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.42-2.51 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.61-3.66 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.93-4.01 (5H, m), 4.08 (3H, s), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.40-9.46 (2H, m).

EM (m/z):605 $(M+H)^+$.

$[\alpha]_D^{20}$ -35.6 (c 1.00, MeOH)

Cada producto de la siguiente tabla 2-1 a la tabla 2-54 se produjo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 27, utilizando la materia prima 1 y la materia prima 2 descritas en las tablas. Cuando la forma final es clorhidrato, se produjo de la misma manera que en el paso 2 del ejemplo 27 utilizando el producto libre como materia prima. En la tabla 2-1 a la tabla 2-54, cuando la forma final se muestra mediante dos elementos, el compuesto del ejemplo es el compuesto de sal que se muestra en el elemento inferior (por ejemplo, el compuesto del ejemplo 54 en e la tabla 2-14 es clorhidrato de (1S,2S,4R)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}-4-[({4-[(piridin-3-il)amino]fenil}metil)amino]ciclopentan-1-ol, que se muestra en el elemento inferior). En el ejemplo experimental, se usó el compuesto de sal anterior como el compuesto del ejemplo.

TABLA 2-1

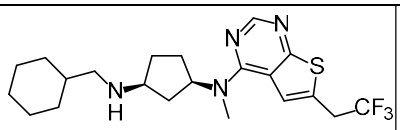
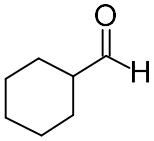
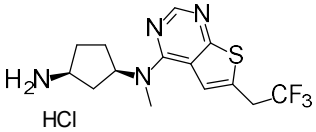
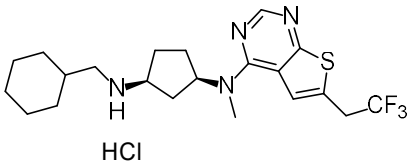
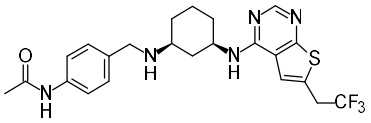
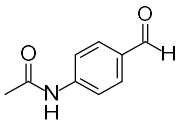
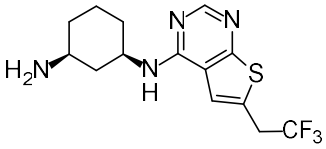
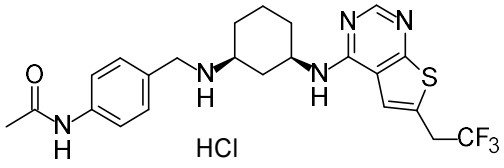
Ej.	Producto	Materia Prima 1	Materia Prima 2
	Forma Final (Nombre de Compuesto, NMR, MS)		
Ej. 28		 CAS: 2043-61-0	 HCl Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de (1R,3S)-N^3-(ciclohexilmetil)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.92-1.27 (5H, m), 1.60-2.10 (11H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.21-5.31 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.76 (1H, br s), 8.88 (1H, br s). EM (m/z): 427 $(M+H)^+$.		
Ej. 29		 CAS:122-85-0	 Ej. de Referencia C-1 Paso 2
	clorhidrato de N-[4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)fenil]acetamida  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.31-1.44 (3H, m), 1.57 (1H, q, J = 11.9 Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.14-2.19 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 4.06-4.22 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.45 (1H, br s), 9.18 (2H, br s), 10.13 (1H, s). EM (m/z): 478 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-2

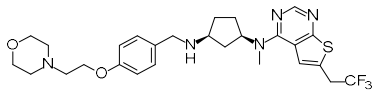
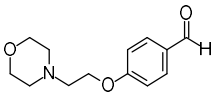
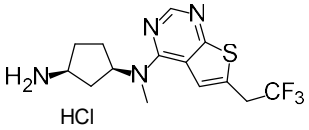
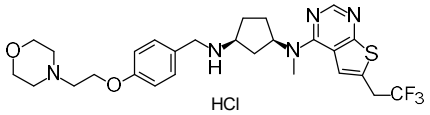
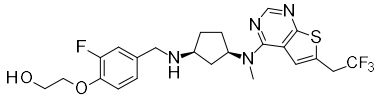
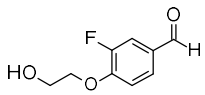
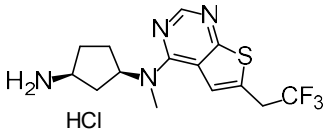
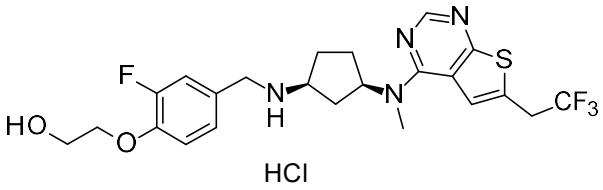
<table>
<tr><td>Ej. 30</td><td>  </td><td> 
CAS:82625-45-4</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^3-({4-[2-(morpholin-4-il)etoxi]fenil}metil)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 1.25-1.35 (2H, m), 1.91-2.17 (4H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.71 (3H, br s), 2.94 (1H, br s), 3.30 (3H, s), 3.68-3.80 (6H, m), 3.87 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.92 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.18-4.24 (4H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s). EM (m/z): 550 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 31</td><td>  </td><td> 
CAS:1004779-24-1</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 2-[2-fluoro-4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenoxi]etan-1-ol
 
^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 1.86-2.08 (5H, m), 2.30-2.36 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.54-3.60 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.04-4.14 (6H, m), 5.21-5.30 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.72 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.30 (1H, br s), 9.43 (1H, br s). EM (m/z): 499 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-3

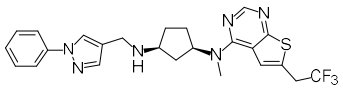
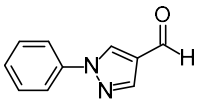
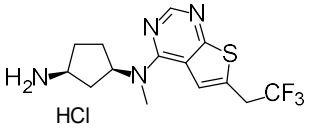
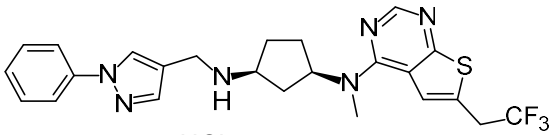
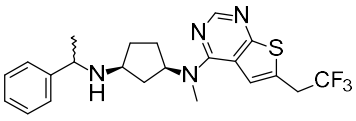
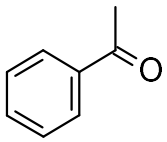
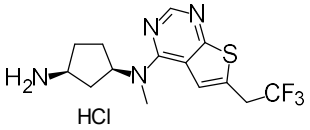
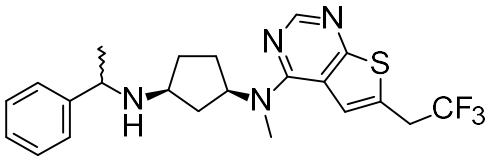
<table>
<tr><td>Ej. 32</td><td>  </td><td> 
CAS:54605-72-0</td><td> 
HCl
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^3-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
HCl
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) 1.83-2.18 (4H, m), 2.31-2.45 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 4.02-4.19 (4H, m), 5.24-5.35 (1H, m), 7.36 (1H, J = 7.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.14 (2H, brs). EM (m/z):487 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 33</td><td> 
mezcla diastereomérica ə</td><td> 
CAS:98-86-2</td><td> 
HCl
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1R,3S)-N^1-metil-N^3-(1-feniletil)-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina (mezcla de diastereómero)
 
mezcla diastereomérica
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (1.5H, d, J = 1.8 Hz), 1.39 (1.5H, d, J = 1.8 Hz), 1.41-1.64 (2.0H, m), 1.77-2.26 (4.0H, m), 2.96-3.06 (1.0H, m), 3.24 (1.5H, s), 3.29 (1.5H, s), 3.61 (2.0H, q, J = 10.3 Hz), 3.80-3.87 (1.0H, m), 5.13-5.23 (1.0H, m), 7.23-7.37 (6.0H, m), 8.37 (0.5H, s), 8.39 (0.5H, s). EM (m/z): 435 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-4

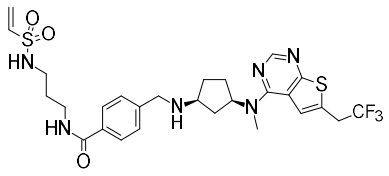
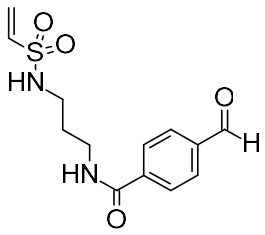
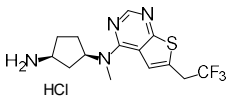
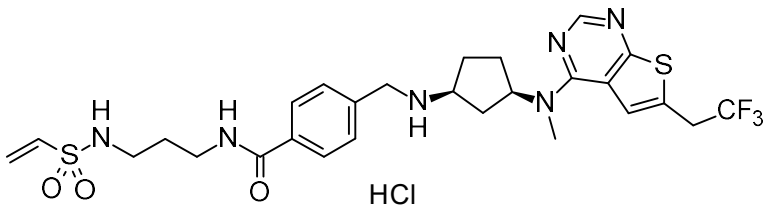
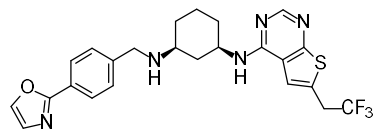
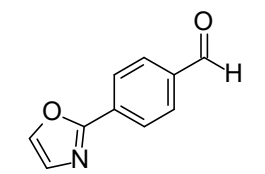
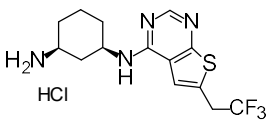
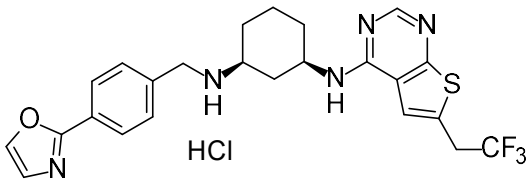
Ej. 34		 Ej. de Referencia D-85 Paso 2	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de N-{3-[(etensulfonil)amino]propil}-4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)benzamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.72 (2H, quint, J = 7.1 Hz), 1.84-1.92 (1H, m), 1.99-2.12 (4H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.57-3.65 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.19-4.24 (2H, m), 5.22-5.31 (1H, m), 5.97 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 16.4, 10.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.53 (1H, br s), 9.68 (1H, br s). EM (m/z): 611 $(M+H)^+$.		
Ej. 35		 Ej. de Referencia D-23	 Ej. de Referencia C-2 Paso 2
	clorhidrato de (1S,3R)-N^1-{[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.34-1.45 (3H, m), 1.61-1.64 (1H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.18-2.21 (1H, m), 2.45-2.48 (1H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 4.05-4.25 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.21-8.27 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.47-9.53 (2H, m). EM (m/z): 488 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-5

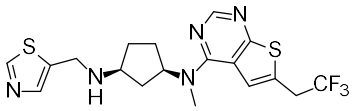
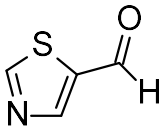
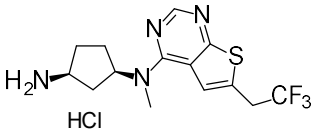
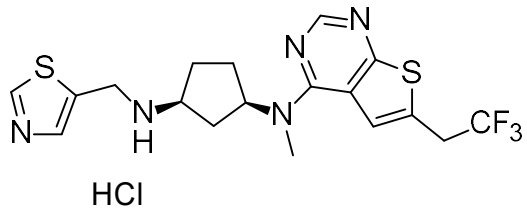
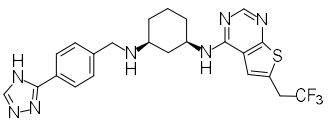
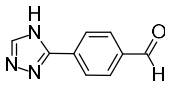
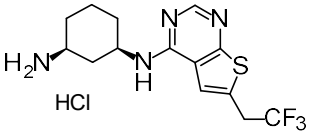
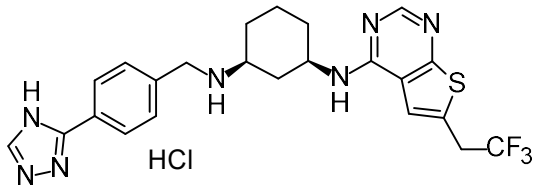
Ej. 36		 CAS:1003-32-3	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de (1R,3S)-N^1-metil-N^3-[(1,3-tiazol-5-il)metil]-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.81-2.12 (5H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.22-5.31 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.50-9.58 (1H, m), 9.66-9.73 (1H, m). EM (m/z): 428 $(M+H)^+$.		
Ej. 37		 Ej. de Referencia D-91 Paso 2	 Ej. de Referencia C-2 Paso 2
	clorhidrato de (1S,3R)-N^1-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.40-1.42 (3H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.47-2.50 (1H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 4.10-4.23 (5H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.53-8.55 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.49-9.51 (2H, m). EM (m/z): 488 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-6

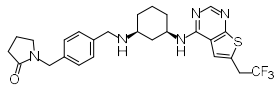
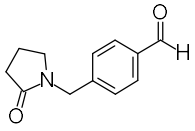
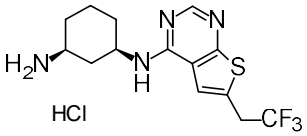
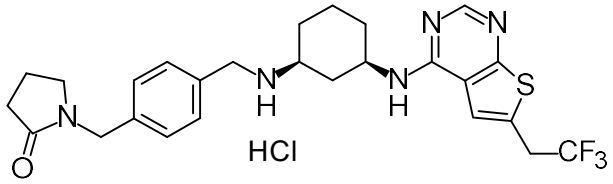
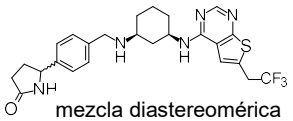
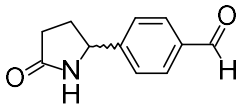
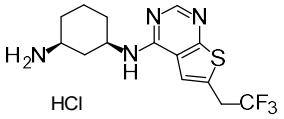
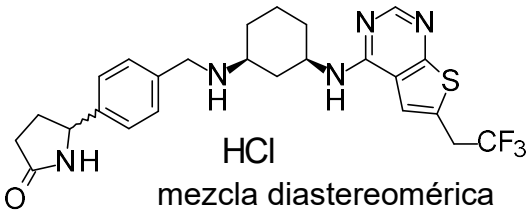
<table>
<tr><td>Ej. 38</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-86
Paso 3</td><td> 
Ej. de Referencia C-4
Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 1-{[4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)fenil]metil}pirrolidin-2-ona
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.24-1.58 (4H, m), 1.88-1.96 (4H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.29 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.41-2.49 (1H, m), 3.16-3.25 (3H, m), 4.08 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.13-4.21 (3H, m), 4.38 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.10 (1H, br s), 9.23 (2H, br s). EM (m/z): 518 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 39</td><td> 
mezcla diastereomérica</td><td> 
racemato
Ej. de Referencia D-87
Paso 3</td><td> 
Ej. de Referencia C-2
Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 5-[4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclohexil]amino}metil)fenil]pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereómero)
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.25-1.62 (4H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.23 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.42-2.48 (2H, m), 3.20 (1H, br s), 4.08 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.10-4.26 (3H, m), 4.69 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.01-8.22 (2H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 9.00-9.32 (2H, m).
EM (m/z): 504 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-7

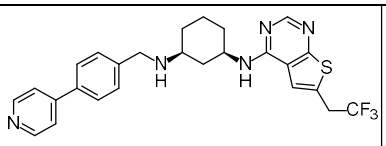
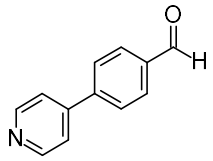
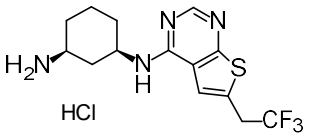
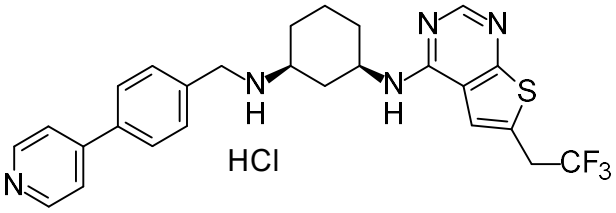
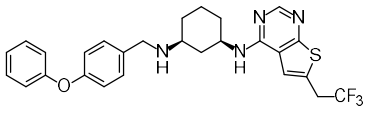
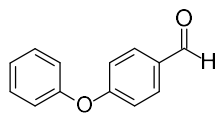
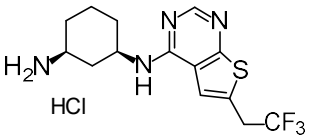
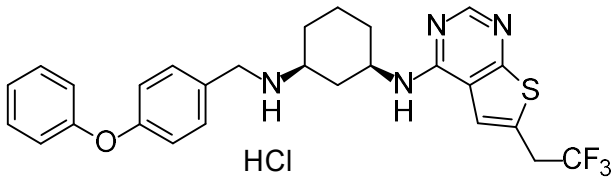
<table>
<tr><td>Ej. 40</td><td>  </td><td> 
CAS:99163-12-9</td><td> 
Ej. de Referencia C-2 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1S,3R)-N^1-{[4-(piridin-4-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$, 50°C) δ: 1.34-1.45 (3H, m), 1.58 (1H, br s), 1.89-1.96 (2H, br m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.18-2.21 (1H, br m), 3.25 (1H, br s), 4.03 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.21 (1H, br s), 4.26 (2H, br s), 7.68 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.89 (2H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, br s), 8.35 (1H, s), 8.73 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.28 (2H, br s). EM (m/z): 498 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 41</td><td>  </td><td> 
CAS:67-36-7</td><td> 
Ej. de Referencia C-2 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1S,3R)-N^1-[(4-fenoxifenil)metil]-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ:1.29-1.66 (4H, m), 1.85-1.97 (3H, m), 2.17 (1H, br s), 3.22 (1H, br s), 4.02-4.25 (5H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 15.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 11.7 Hz), 9.05-9.37 (2H, m). EM (m/z): 513 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-8

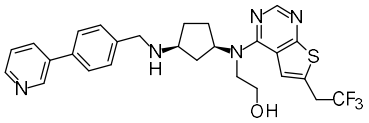
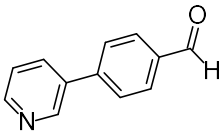
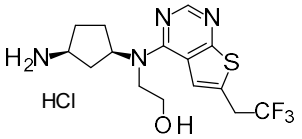
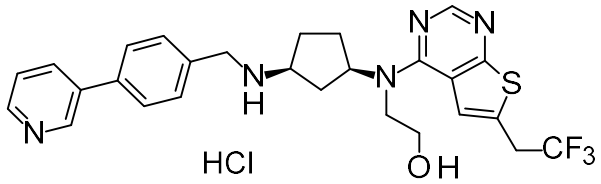
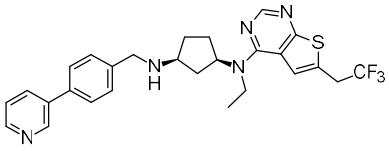
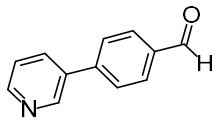
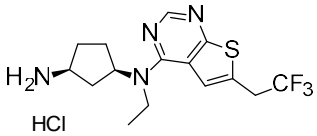
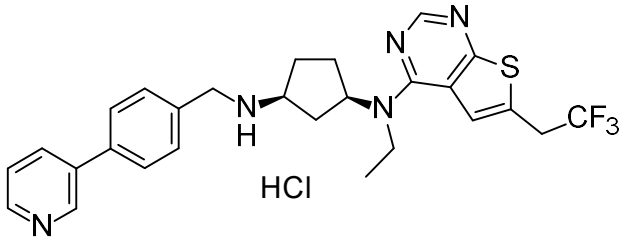
<table>
<tr><td>Ej. 42</td><td>  </td><td> 
CAS:127406-55-7</td><td> 
Ej. de Referencia C-9 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 2-{[(1R,3S)-3-({[4-(piridin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentil][6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}etan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.92-1.94 (1H, m), 2.07-2.09 (4H, m), 2.39-2.40 (1H, m), 3.69-3.74 (6H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 5.03-5.05 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.70-7.71 (1H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.36-8.38 (2H, m), 8.69-8.71 (1H, m), 9.06 (1H, s), 9.54-9.60 (2H, m). EM (m/z): 528 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 43</td><td>  </td><td> 
CAS:127406-55-7</td><td> 
Ej. de Referencia C-5 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^1-etil-N^3-{[4-(piridin-3-il)fenil]metil}-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.29 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.91-2.07 (5H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.24 (2H, br s), 5.07-5.16 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.96 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.62 (1H, br s).
EM (m/z): 512 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-9

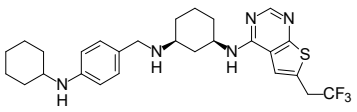
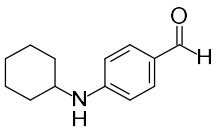
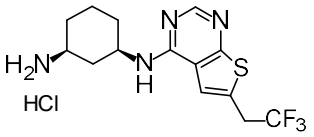
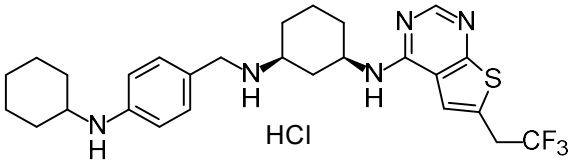
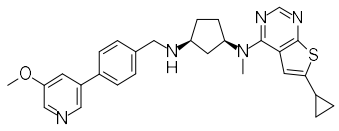
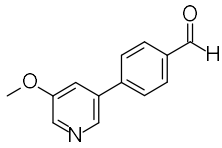
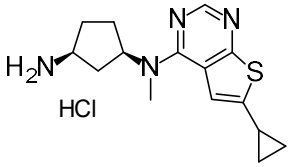
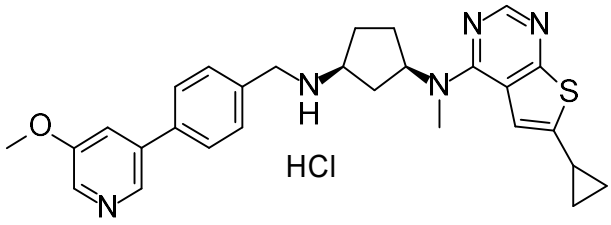
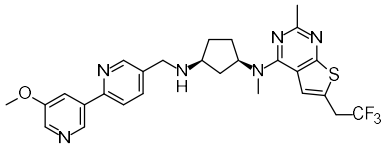
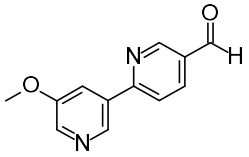
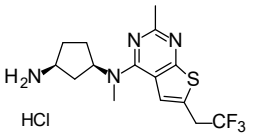
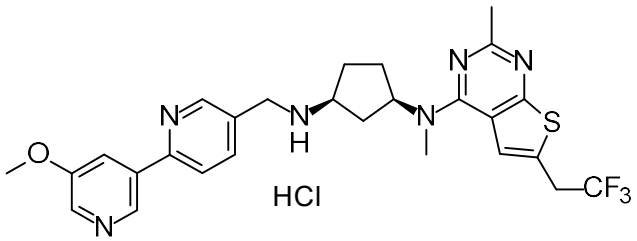
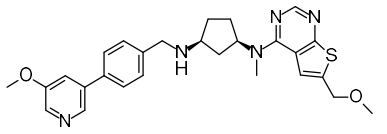
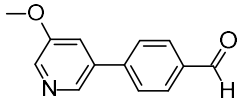
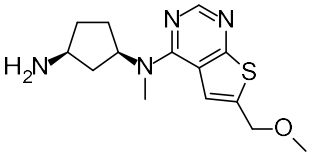
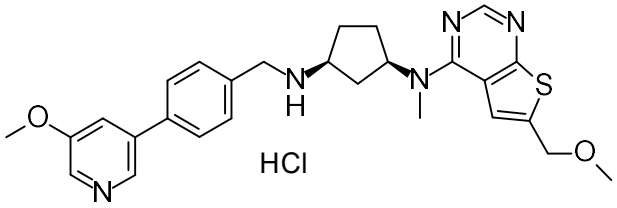
<table>
<tr><td>Ej. 44</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-88 Paso 3</td><td> 
Ej. de Referencia C-2 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1S,3R)-N^1-{[4-(ciclohexilamino)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.13-1.21 (2H, m), 1.24-1.52 (6H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.66-1.76 (3H, m), 1.82-1.96 (5H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 3.20 (1H, br s), 3.99 (2H, br s), 4.08 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 5.60-5.72 (1H, m), 6.55-6.68 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96-8.08 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.53-8.73 (2H, m). EM (m/z): 518 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 45</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-65</td><td> 
Ej. de Referencia C-12 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^1-(6-ciclopropiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N^3-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^1-metilciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 0.79-0.81 (2H, m), 1.06-1.09 (2H, m), 1.88-2.45 (7H, m), 3.26 (3H, s), 3.64-3.67 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.21-4.24 (2H, m), 5.16-5.19 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.62-7.62 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31-8.31 (1H, m), 8.51-8.51 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m). EM (m/z): 486 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-10

<table>
<tr><td>Ej. 46</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-71</td><td> 
Ej. de Referencia C-10 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^3-[(5'-metoxi[2,3'-bipiridine]-5-il)metil]-N^1-metil-N^1-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.86-2.16 (5H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.68 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.30 (2H, br s), 5.24-5.35 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.03-8.06 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.88 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.36-9.53 (2H, m). EM (m/z): 543 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 47</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-65</td><td> 
Ej. de Referencia C-8 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^1-[6-(metoximetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-N^3-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^1-metilciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.91-1.93 (1H, m), 2.03-2.10 (4H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63-3.65 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.67 (2H, s),</td></tr>
</table>

	5.22-5.24 (1H, m), 7.57-7.70 (6H, m), 8.31-8.32 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.49-9.61 (2H, m). EM (m/z): 490 $(M+H)^+$.

TABLA 2-11

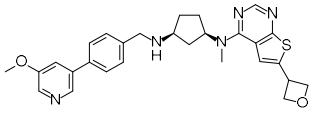
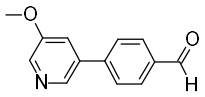
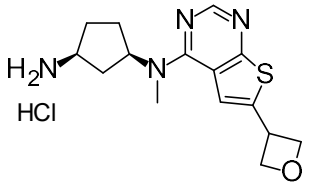
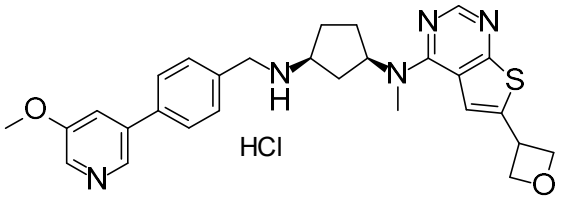
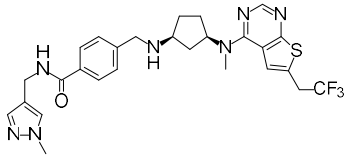
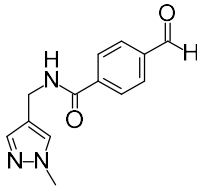
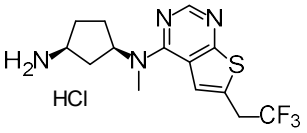
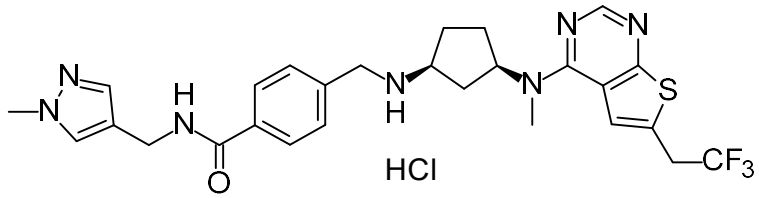
Ej. 48		 Ej. de Referencia D-65	 Ej. de Referencia C-11 Paso 2
	clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(oxetan-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.56-1.62 (2H, m), 1.78-1.92 (3H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 3.13-3.17 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.70-3.82 (5H, m), 3.89-3.93 (4H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.88-4.91 (1H, m), 5.15-5.24 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56-7.56 (1H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.27-8.28 (2H, m), 8.46 (1H, s).		
Ej. 49		 Ej. de Referencia D-84	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)benzamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.84-2.15 (5H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.27 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 9.41-9.55 (2H, m). EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-12

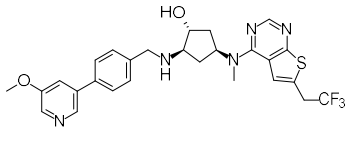
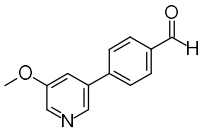
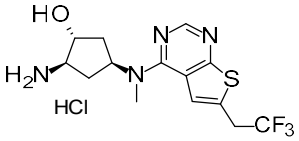
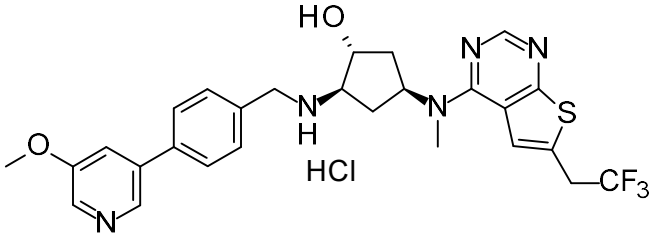
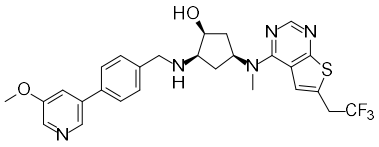
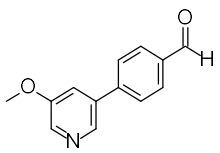
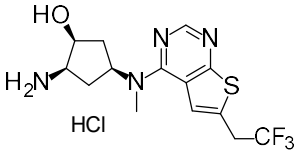
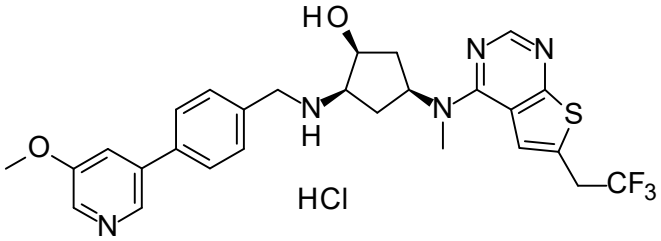
Ej. 50		 Ej. de Referencia D-65	 Ej. de Referencia C-30 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2R,4S)-2-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.80-1.91 (1H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.35-3.40 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.24-4.36 (2H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 5.44-5.56 (2H, m), 7.69-7.80 (4H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 8.31-8.41 (2H, m), 8.53-8.60 (1H, m), 9.52-9.79 (2H, m). EM (m/z): 544 $(M+H)^+$.		
Ej. 51		 Ej. de Referencia D-65	 Ej. de Referencia C-31 Paso 2
	clorhidrato de (1S,2R,4S)-2-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (CD_3OD, 50°C) δ: 1.96-2.03 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.87 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.32 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.39 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.46-4.49 (1H, m), 5.43-5.52 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).		

TABLA 2-13

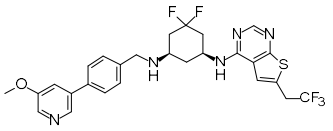
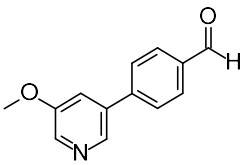
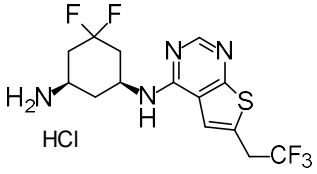
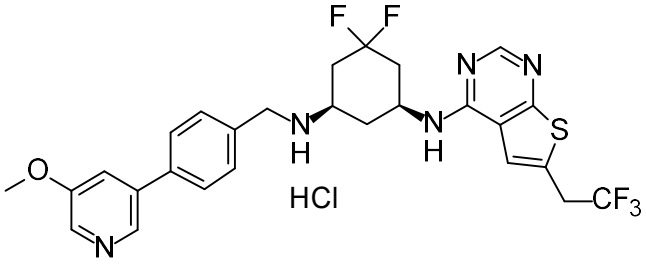
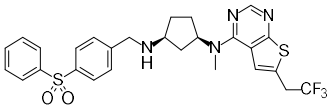
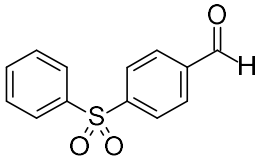
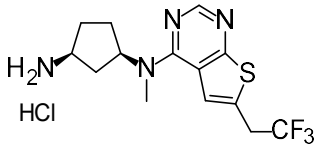
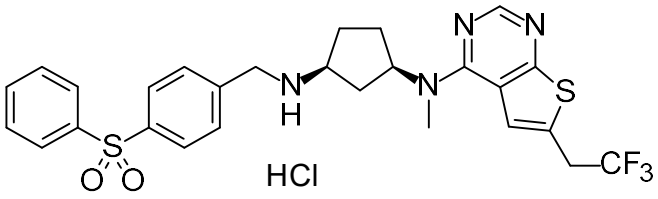
<table>
<tr><td>Ej. 52</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-65</td><td> 
Ej. de Referencia C-13 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-5,5-difluoro-N^1-{[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.81-1.84 (1H, m), 1.91-2.08 (1H, m), 2.17-2.34 (1H, m), 2.57-2.66 (3H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.33 (2H, s), 4.41-4.43 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.26-8.28 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.66-9.73 (2H, m). EM (m/z): 564 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 53</td><td>  </td><td> 
CAS:66-39-7</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(benzenesulfonil)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.89-1.98 (5H, m), 2.33-2.33 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 4.07-4.10 (2H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 5.23-5.25 (1H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.70-7.71 (2H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 9.26-9.39 (2H, m). EM (m/z): 561 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-14

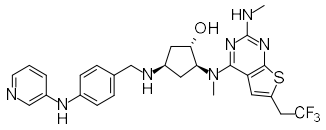
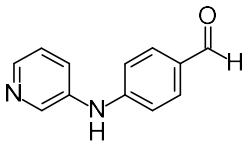
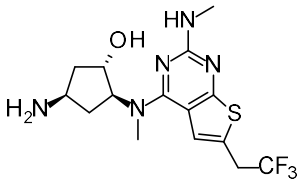
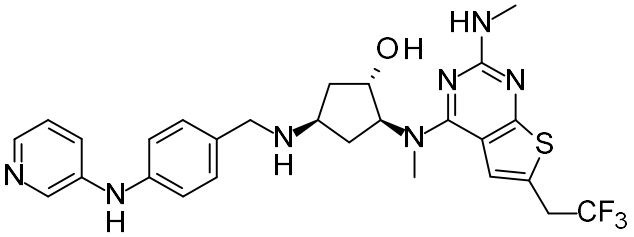
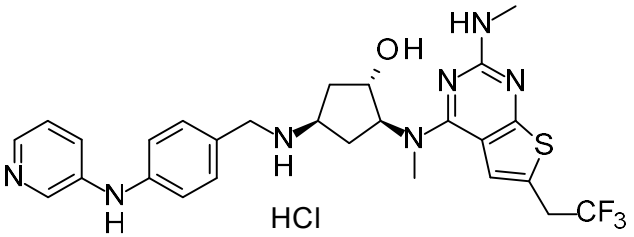
<table>
<tr><td>Ej. 54</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-80</td><td> 
Ej. de Referencia C-22 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1S,2S,4R)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}-4-[({4-[(piridin-3-il)amino]fenil}metil)amino]ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.44-1.48 (1H, m), 1.61-1.68 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.05-3.15 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 4.88-4.89 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.20-7.24 (3H, m), 7.41-7.42 (2H, m), 7.98-8.00 (1H, m), 8.30-8.31 (2H, m). EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1S,2S,4R)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}-4-[({4-[(piridin-3-il)amino]fenil}metil)amino]ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.85-1.96 (2H, m), 2.19-2.36 (2H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.19 (3H, s), 3.62-3.65 (1H, m), 3.90 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.05 (2H, s), 4.48-4.50 (1H, m), 4.72-4.75 (1H, m), 5.20-5.22 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31-7.33 (1H, m), 7.46-7.48 (3H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.28-9.43 (2H, m). EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-15

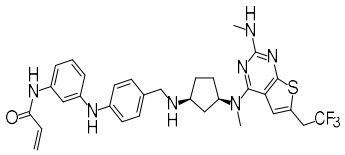
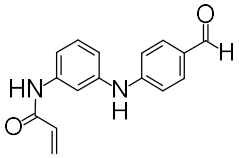
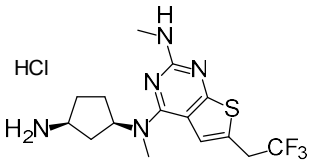
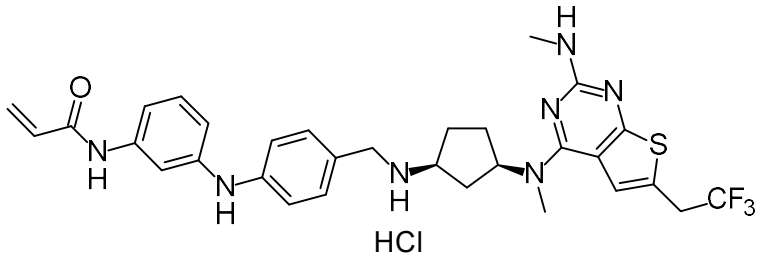
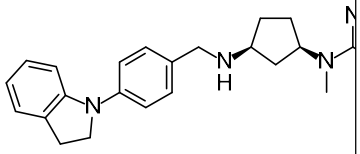
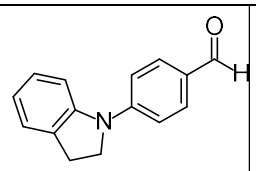
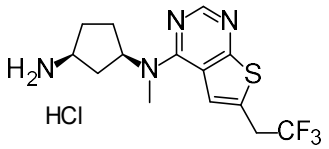
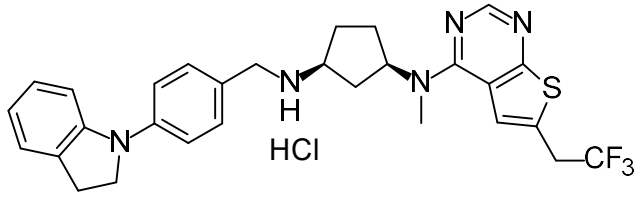
Ej. 55		 Ej. de Referencia D-83 Paso 4	 Ej. de Referencia C-7 Paso 2
	clorhidrato de N-{3-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)anilino]fenil}prop-2-enamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.84-2.09 (5H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.40-3.48 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.91 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.04-4.09 (2H, m), 5.09-5.17 (1H, m), 5.73-5.77 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.42-6.49 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.11-7.21 (3H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.16 (2H, br s), 10.13-10.15 (1H, m). EM (m/z): 610 $(M+H)^+$.		
Ej. 56		 Ej. de Referencia D-81 Paso 2	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.81-1.93 (1H, m), 1.95-2.12 (4H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.11 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.29 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 3.95 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.03-4.14 (4H, m), 5.27 (1H, br s), 6.76 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.23-9.48 (2H, m). EM (m/z): 538 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-16

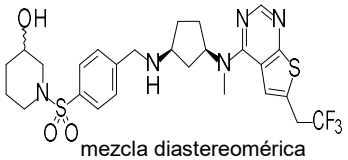
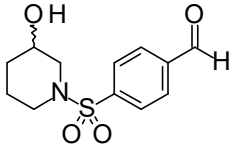
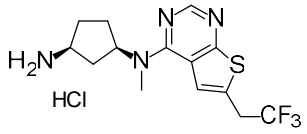
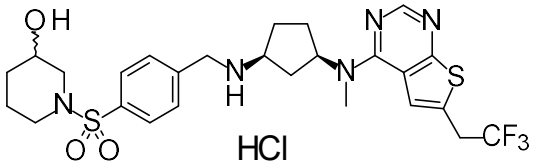
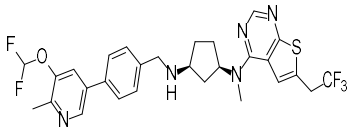
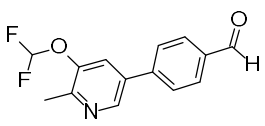
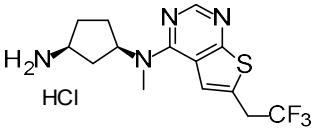
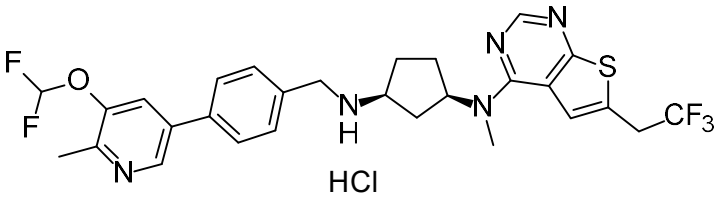
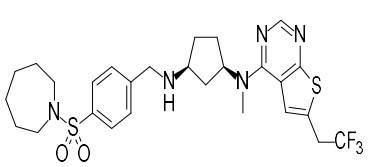
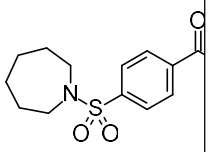
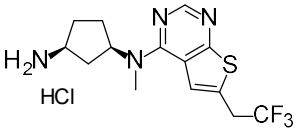
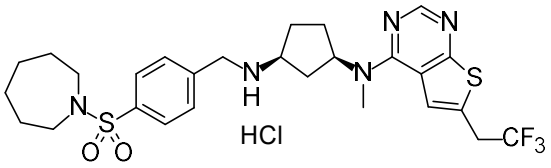
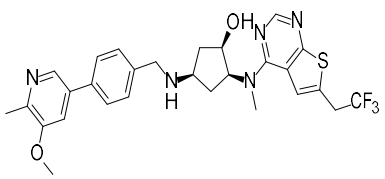
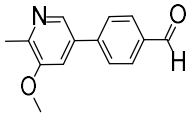
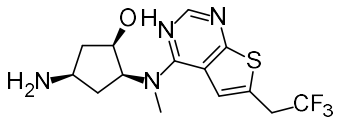
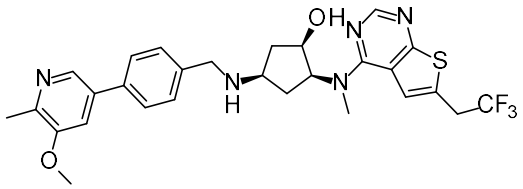
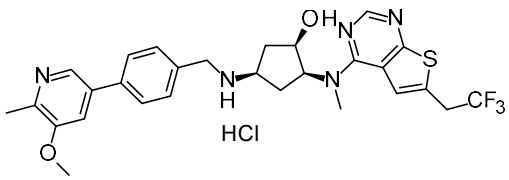
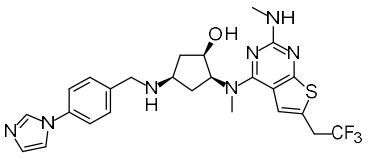
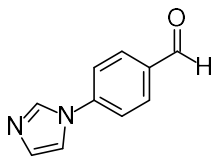
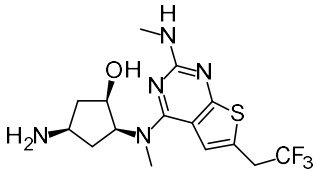
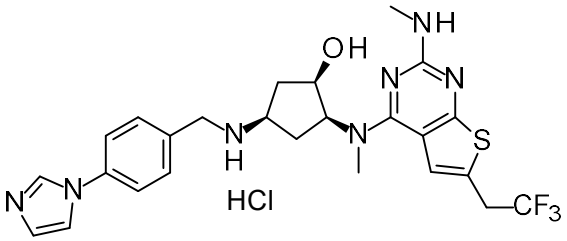
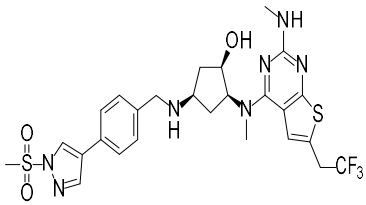
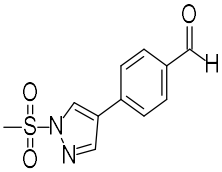
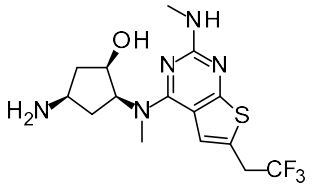
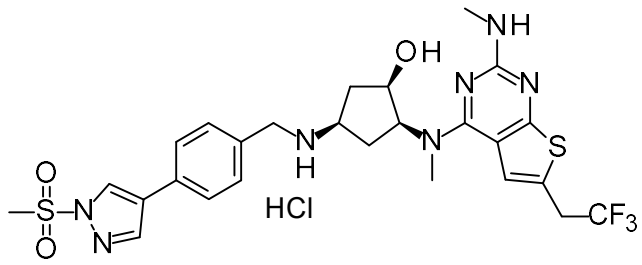
<table>
<tr><td>Ej. 57</td><td> 
mezcla diastereomérica</td><td> 
racemato
Ej. de Referencia D-92</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 1-[4-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)bencen-1-sulfonil]piperidin-3-ol (mezcla de diastereómero)
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.05-1.11 (1H, m), 1.44-1.49 (1H, m), 1.70-2.15 (8H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 3.25-3.39 (4H, m), 3.42-3.44 (1H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.28-4.30 (2H, m), 5.26-5.28 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.83-7.85 (4H, m), 8.37 (1H, s), 9.54-9.61 (2H, m). EM (m/z): 584 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 58</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-34</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N^3-({4-[5-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il]fenil}metil)-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.88-2.12 (5H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.66 (1H, br s), 4.09 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.24 (2H, br s), 5.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.70-7.73 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.25-9.46 (2H, m). EM (m/z): 578 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-17

<table>
<tr><td>Ej. 59</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-93</td><td> 
Ej. de Referencia C-4 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,3S)-N³-{[4-(azepan-1-sulfonil)fenil]metil}-N¹-metil-N¹-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina
 
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.48-1.51 (4H, m), 1.61-1.63 (4H, m), 1.90-2.03 (5H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.20-3.21 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.62-3.64 (1H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 4.24-4.27 (2H, m), 5.26-5.28 (1H, m), 7.72-7.87 (5H, m), 8.37 (1H, s), 9.47-9.61 (2H, m). EM (m/z): 582 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 60</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-36</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
¹H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.59-2.16 (5H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.87-3.94 (5H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 5.08-5.17 (1H, m), 7.24-7.25 (1H, m), 7.40-7.44 (3H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 8.40 (1H, s). EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.75-1.85 (1H, m), 2.08 (1H, q, J = 11.0 Hz), 2.24-2.43 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.25 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 5.38-5.50 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.65-7.77 (3H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.33-8.40 (2H, m), 9.02 (1H, br s), 9.38</td></tr>
</table>

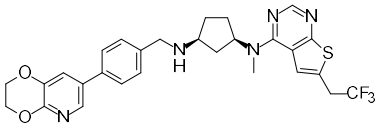
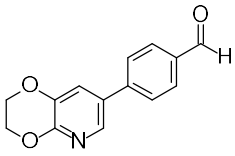
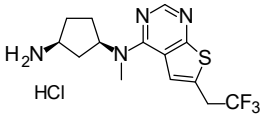
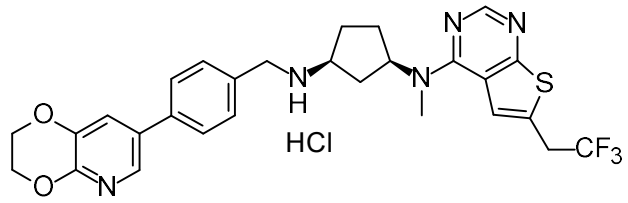
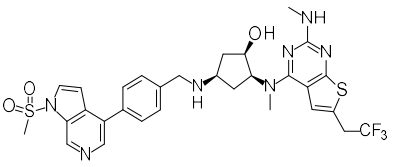
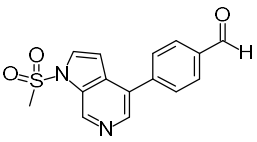
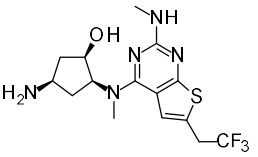
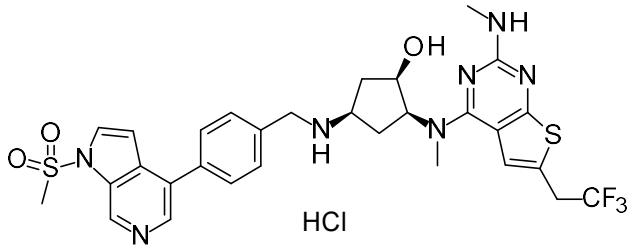
	(1H, br s). EM (m/z): 558 $(M+H)^+$.

TABLA 2-18

Ej. 61		 CAS:10040-98-9	 Ej. de Referencia C-20 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.77-1.84 (1H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.35 (3H, s), 3.49-3.61 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 10.8 Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.73-4.82 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.59-6.68 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.73-7.82 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.40 (2H, br s). EM (m/z): 532 $(M+H)^+$.		
Ej. 62		 Ej. de Referencia D-75	 Ej. de Referencia C-20 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metansulfonil)-1H-pirazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol 		

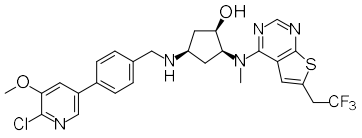
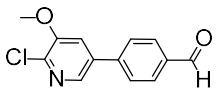
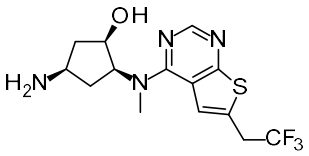
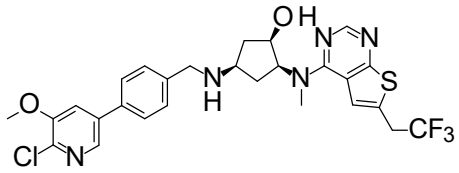
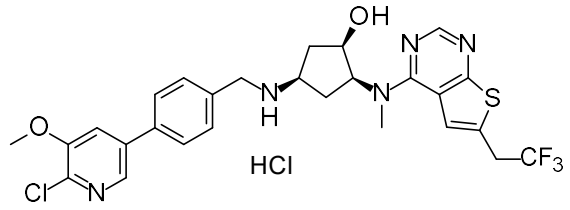
	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.85-1.88 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.54-3.57 (4H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.37-4.39 (1H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.37 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.36-9.39 (2H, m). EM (m/z): 610 $(M+H)^+$.

TABLA 2-19

Ej. 63		 Ej. de Referencia D-42	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.85-1.92 (1H, m), 1.96-2.13 (4H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.29-4.32 (2H, m), 4.44-4.46 (2H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.30-9.51 (2H, m). EM (m/z): 556 $(M+H)^+$.		
Ej. 64		 Ej. de Referencia D-51	 Ej. de Referencia C-20 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[1-(metansulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol 		

	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 2.31 (1H, dd, J = 12.3, 5.5 Hz), 2.38-2.49 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.37 (3H, s), 3.53-3.64 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.90 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.30 (2H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 5.17 (1H, br s), 6.62-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.75-7.82 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.57 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.41-9.52 (2H, m). EM (m/z): 660 $(M+H)^+$.

TABLA 2-20

Ej. 65		 Ej. de Referencia D-39	 Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.87 (1H, d, J = 14.1 Hz), 1.97 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 3.1 Hz), 2.03-2.11 (1H, m), 2.36 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 6.1 Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.90 (2H, d, J = 3.7 Hz), 4.00 (3H, s), 4.48-4.51 (1H, m), 5.10 (1H, td, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s).		
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.81-1.90 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 4.02 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.26 (2H, br s), 4.35 (1H, br s), 4.90-4.99 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.73-7.78 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 9.45-9.67 (2H, m). EM (m/z): 578 $(M+H)^+$.		

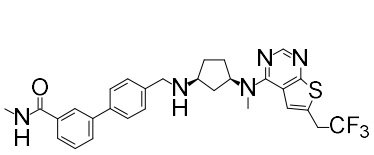
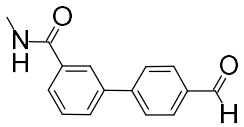
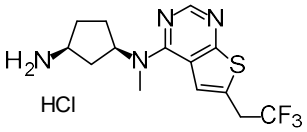
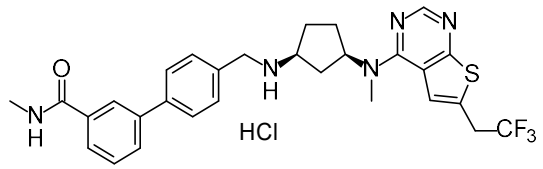
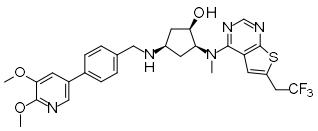
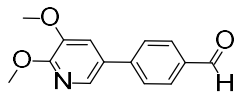
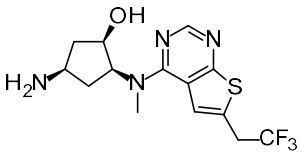
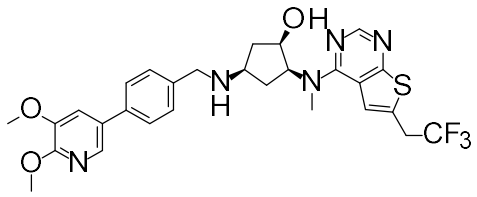
Ej. 66		 Ej. de Referencia D-66	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	clorhidrato de N-metil-4'-({[(1S,3R)-3-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)[1,1'-bifenil]-3-carboxamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.89-1.91 (1H, m), 2.02-2.09 (4H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.63-3.66 (1H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 5.27-5.29 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 7.71-7.73 (3H, m), 7.85-7.86 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.61-8.62 (1H, m), 9.43-9.56 (2H, m). EM (m/z): 554 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-21

Ej. 67		 Ej. de Referencia D-56	 Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-1.99 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.89 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, td, J = 9.8, 4.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s).		
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol		

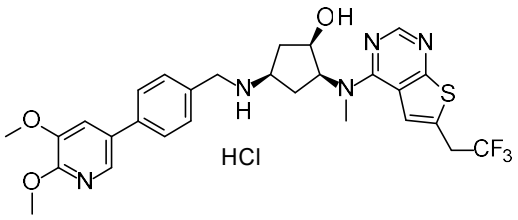
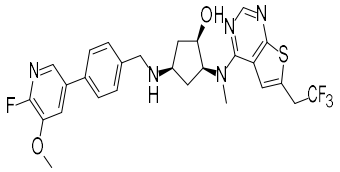
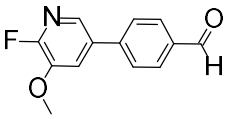
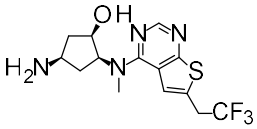
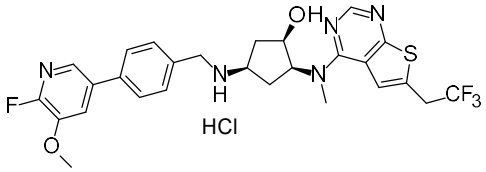
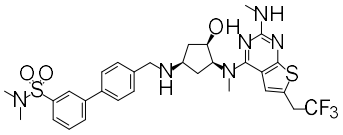
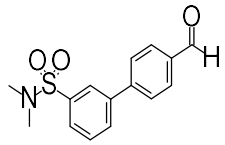
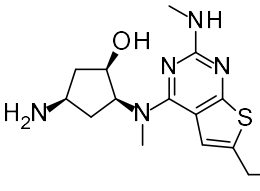
	 HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.74-1.86 (1H, m), 2.25-2.47 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23 (2H, br s), 4.33-4.39 (1H, m), 4.94 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 9.17-9.26 (2H, m). EM (m/z): 574 $(M+H)^+$.
Ej. 68	  Ej. de Referencia D-68  Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.78-1.87 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.53-3.64 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.22-4.31 (2H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.30-9.50 (2H, m). EM (m/z) : 562 $(M+H)^+$.

TABLA 2-22

Ej. 69	  Ej. de Referencia D-77  Ej. de Referencia C-20 Paso 3
	clorhidrato de 4'-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)-N,N-dimetil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

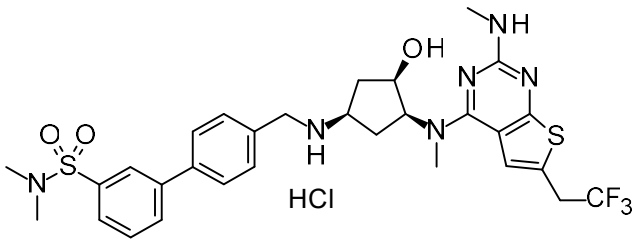
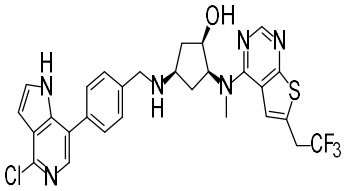
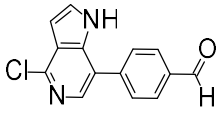
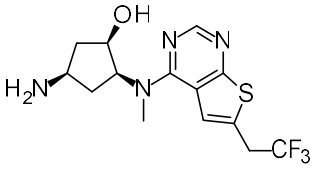
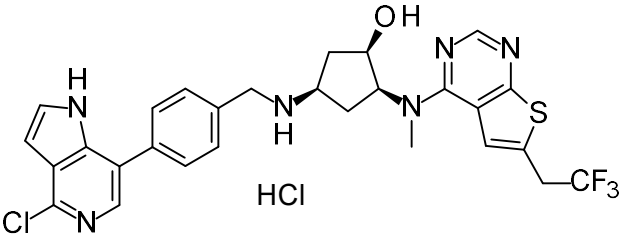
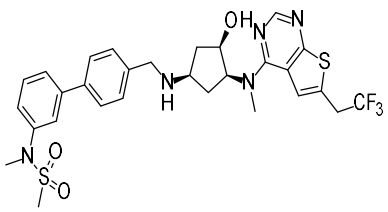
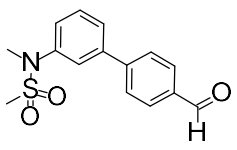
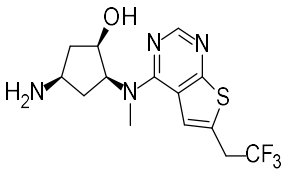
	 HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.87-1.90 (1H, m), 2.28-2.46 (3H, m), 2.69 (6H, s), 2.82 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.57-3.59 (1H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 4.40-4.41 (1H, m), 4.77-4.83 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.72-8.04 (8H, m), 9.41-9.43 (2H, m). EM (m/z): 649 $(M+H)^+$.
Ej. 70	  Ej. de Referencia D-54  Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  HCl ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-1.88 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.31 (2H, br s), 4.36 (1H, br s), 4.90-5.01 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 3.1, 2.5 Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 7.77-7.79 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.47-9.57 (2H, m), 12.03 (1H, s). EM (m/z): 587, 589 $(M+H)^+$.

TABLA 2-23

Ej. 71		 Ej. de Referencia D-49	 Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	N-[4'-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)[1,1'-bifenil]-3-il]-N-metilmetansulfonamida		

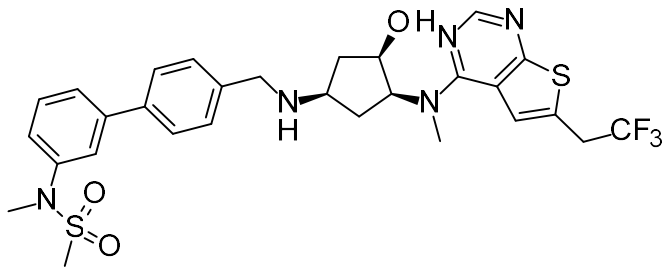
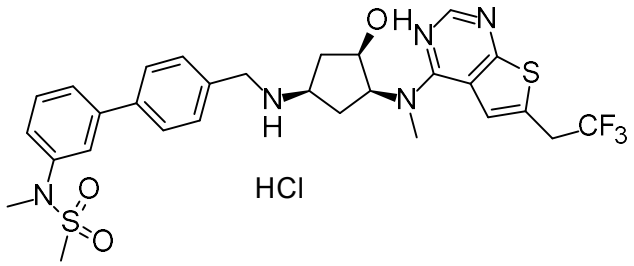
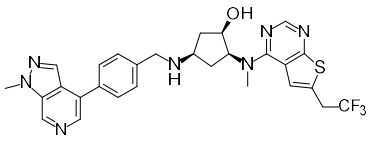
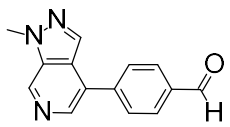
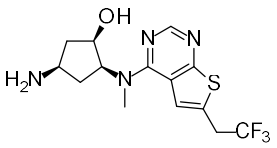
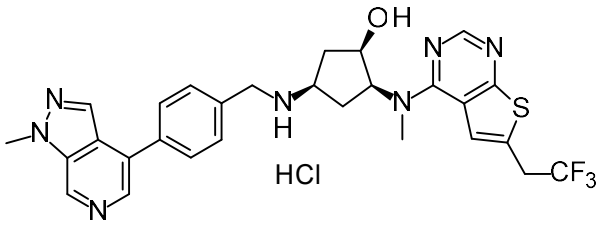
	 ^{1}H-NMR (CDCl3) δ: 1.82-2.11 (3H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.84-3.95 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.08-5.18 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 8.40 (1H, s). EM (m/z): 620 $(M+H)^+$.
	clorhidrato de N-[4'-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)[1,1'-bifenil]-3-il]-N-metilmetansulfonamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.78-1.87 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.40-2.52 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.51-3.67 (1H, m), 4.02-4.15 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.87-5.00 (1H, m), 5.08-5.34 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.63-7.72 (4H, m), 7.74-7.82 (3H, m), 8.37 (1H, s), 9.28-9.49 (2H, m). EM (m/z): 620 $(M+H)^+$.

TABLA 2-24

Ej. 72		 Ej. de Referencia D-38	 Ej. de Referencia C-14 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-4-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol 		

	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.76-1.87 (1H, m), 2.29-2.47 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.64 (1H, br s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.91-5.00 (1H, m), 5.19-5.23 (1H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.21-9.41 (2H, m), 9.24 (1H, s). EM (m/z): 568 $(M+H)^+$.

TABLA 2-25

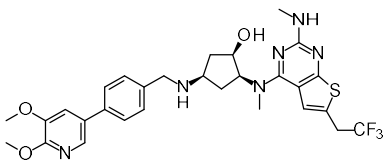
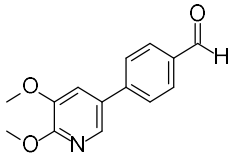
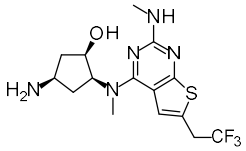
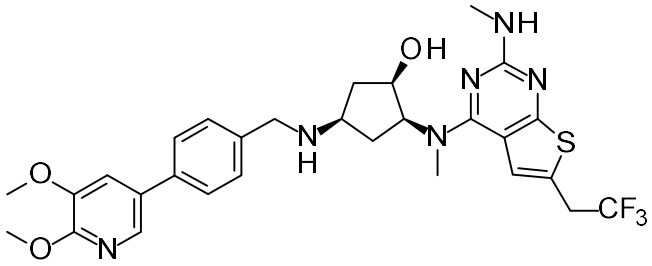
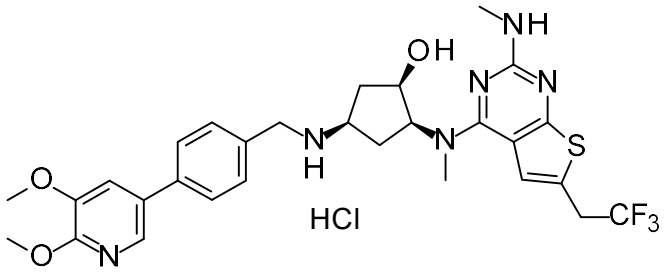
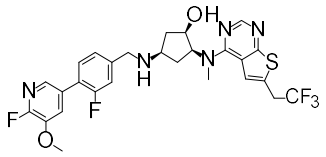
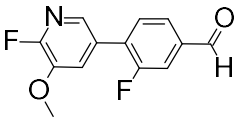
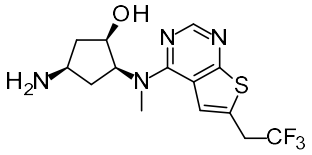
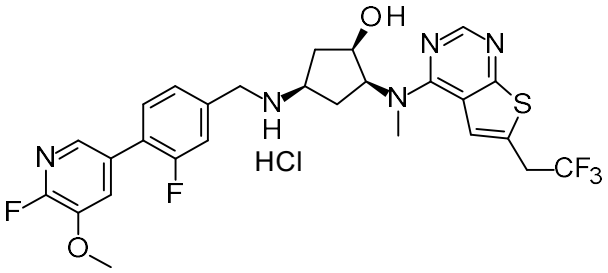
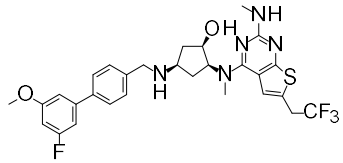
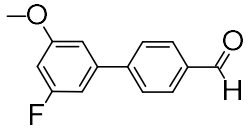
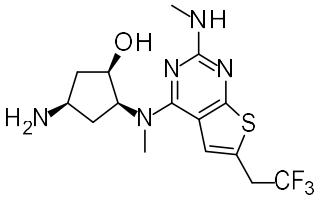
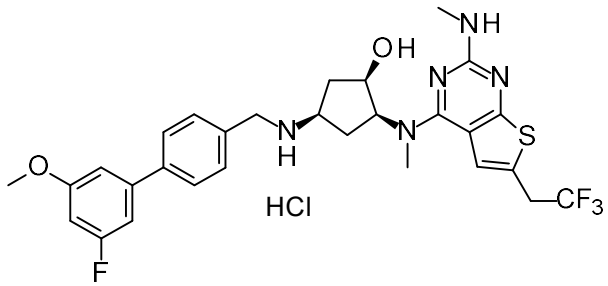
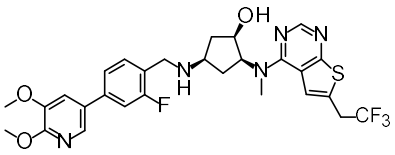
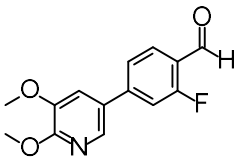
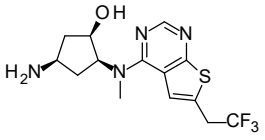
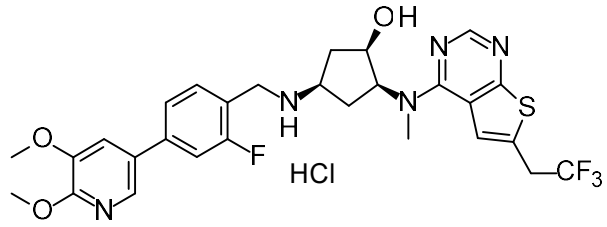
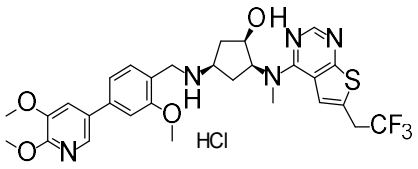
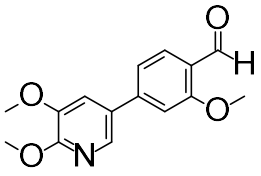
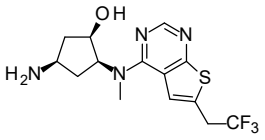
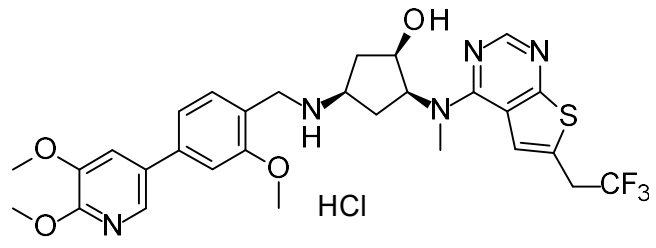
<table>
<tr><td>Ej. 73</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-56</td><td> 
Ej. de Referencia C-20
Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.84 (1H, d, J = 14.1 Hz), 1.95-2.09 (2H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 6.7 Hz), 2.96 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.36-3.43 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 10.4 Hz), 3.88 (2H, d, J = 1.8 Hz), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 4.74 (1H, dt, J = 4.9, 4.9 Hz), 4.83-4.90 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.86 (1H, m), 2.20-2.46 (3H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.38 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.48-3.62 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19-4.29 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.18 (1H, br s), 6.67-6.70 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.66 (2H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.21-9.36 (2H, m). EM (m/z): 603 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-26

<table>
<tr><td>Ej. 74</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-69</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[3-fluoro-4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.79-1.86 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.55-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.93-7.96 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.40-9.57 (2H, m).
EM (m/z) : 580 $(M+H)^+$</td></tr>
<tr><td>Ej. 75</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-70</td><td> 
Ej. de Referencia C-20 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-{[(3'-fluoro-5'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)metil]amino}-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.76-1.87 (1H, m), 2.20-2.47 (3H, m), 2.74-2.82 (3H, m),</td></tr>
</table>

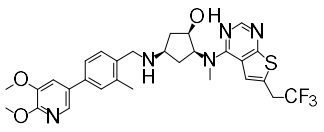
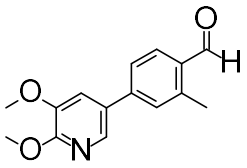
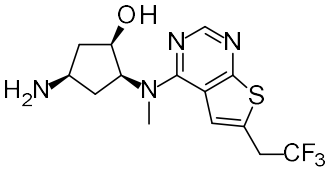
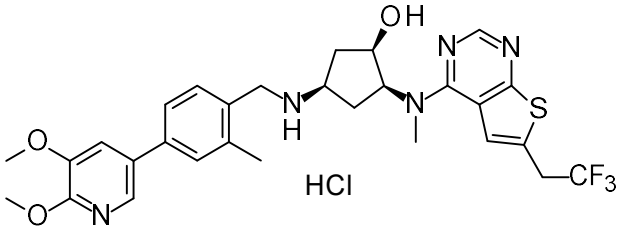
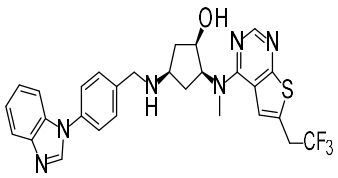
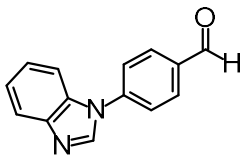
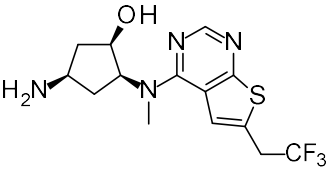
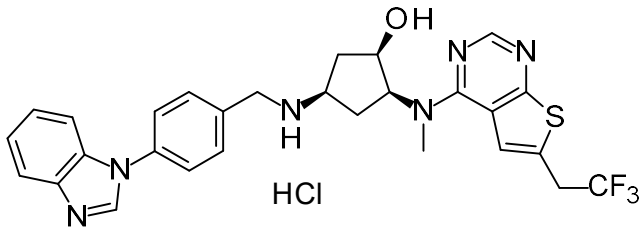
	3.36 (3H, s), 3.48-3.62 (1H, m), 3.81-3.97 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.17-4.31 (2H, m), 4.34-4.43 (1H, m), 4.72-4.85 (1H, m), 5.11-5.22 (1H, m), 6.63-6.84 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.64-7.70 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 9.27-9.54 (2H, m). EM (m/z) : 590 $(M+H)^+$.

TABLA 2-27

<table>
<tr><td>Ej. 76</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-74</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.77-1.86 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.62-3.70 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (1H, br s), 4.92-5.01 (1H, m), 5.23 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.76 (2H, s), 7.77-7.80 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.37 (1H, s), 9.38-9.56 (2H, m). EM (m/z): 592 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 77</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-73</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-metoxifenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ:1.84 (1H, ddd, J = 14.1, 6.7, 3.1 Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57-3.66 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (1H, br s), 4.91-4.99 (1H,</td></tr>
</table>

	m), 5.26 (1H, br s), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, s), 9.11-9.24 (2H, m). EM (m/z): 604 $(M+H)^+$.

TABLA 2-28

<table>
<tr><td>Ej. 78</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-72</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-metilfenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-1.90 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.72 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.35-4.40 (1H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.10-5.27 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (2H, s), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.22-9.32 (1H, m), 9.38-9.44 (1H, m). EM (m/z): 588 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 79</td><td>  </td><td> 
CAS:90514-72-0</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-benzimidazol-1-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
  </td></tr>
</table>

	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-1.93 (1H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.71 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25-4.42 (3H, m), 4.91-5.03 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.32-7.43 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.73-7.93 (6H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.56 (1H, br s), 9.62 (1H, br s). EM: m/z 553 $(M+H)^+$.

TABLA 2-29

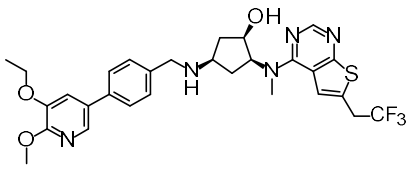
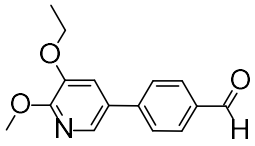
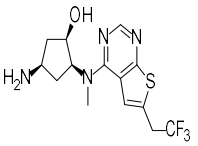
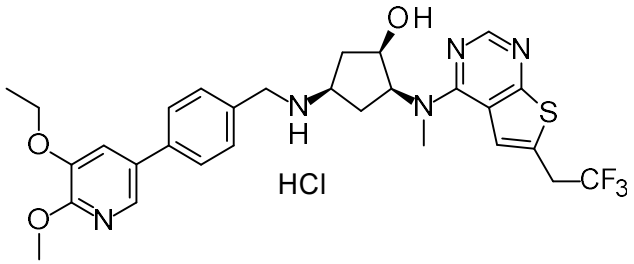
<table>
<tr><td>Ej. 80</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-48</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5-etoxi-6-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.35-1.40 (3H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.51-3.66 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.02-4.29 (6H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.89-5.02 (1H, m), 5.04-5.34 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.74-7.81 (3H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 9.35-9.57 (2H, m). EM (m/z) : 588 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-30

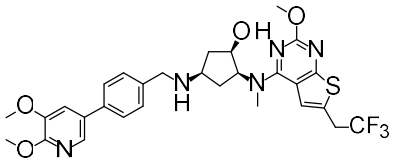
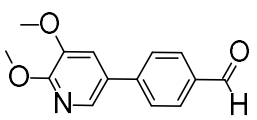
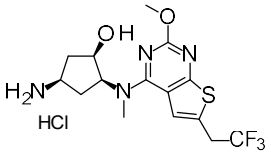
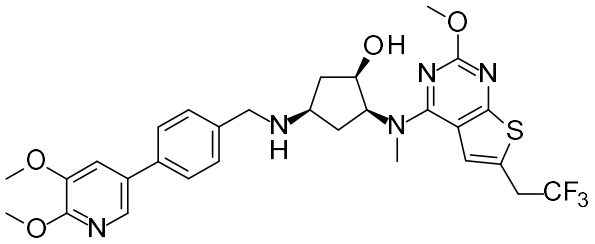
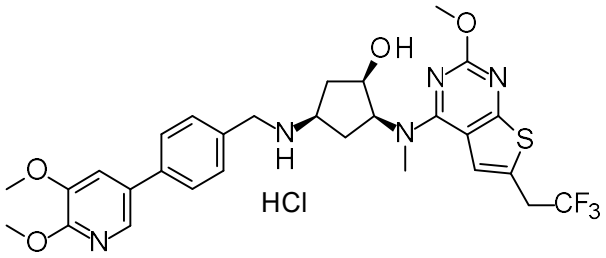
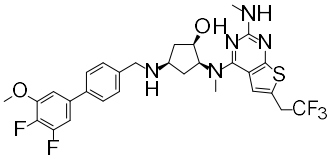
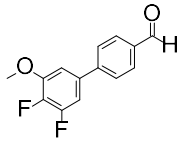
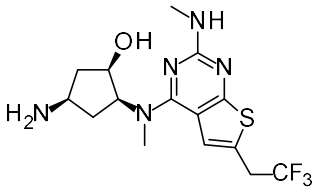
<table>
<tr><td>Ej. 81</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-56</td><td> 
Ej. de Referencia C-15 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.84-1.97 (2H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.88-3.88 (2H, m), 3.94 (6H, s), 4.06 (3H, s), 4.48-4.51 (1H, m), 5.04-5.13 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95-7.95 (1H, m). EM (m/z): 604 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 1.85-1.88 (1H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.47-2.48 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.52-3.55 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89-4.00 (8H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.67-7.77 (4H, m), 8.04 (1H, s), 9.38-9.44 (2H, m). EM (m/z): 604 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-31

<table>
<tr><td>Ej. 82</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-37</td><td>  Ej. de Referencia C-20 Paso 3</td></tr>
</table>

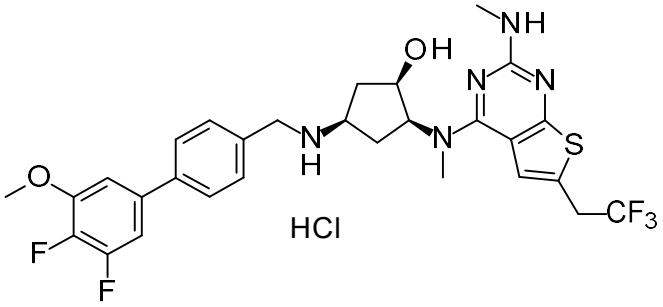
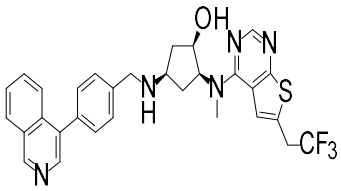
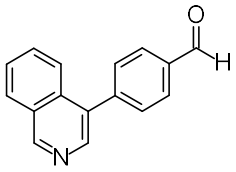
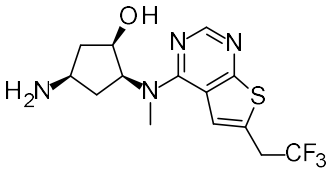
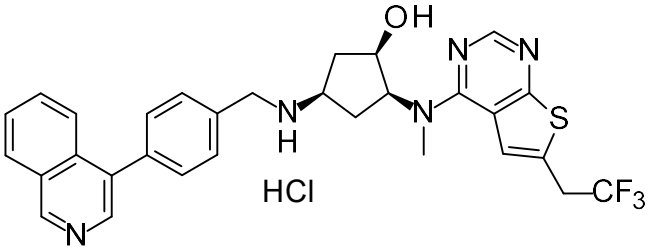
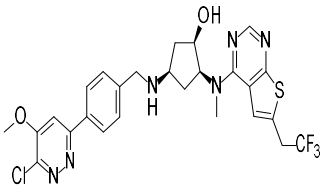
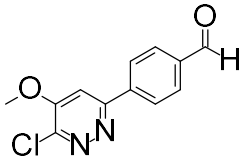
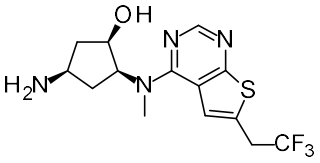
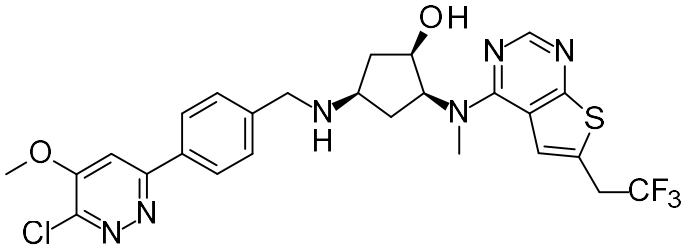
<table>
<tr><td></td><td>clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-{[(3',4'-difluoro-5'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)metil]amino}-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.81-1.84 (1H, m), 2.30-2.43 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.56-3.59 (1H, m), 3.85-3.87 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.24-4.26 (2H, m), 4.39-4.41 (1H, m), 4.79-4.80 (1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.17-9.22 (2H, m). EM (m/z): 608 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 83</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-55</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(isoquinolin-4-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-1.92 (1H, m), 2.30-2.49 (2H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.66 (1H, br s), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.33 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.93-5.02 (1H, m), 5.16-5.26 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.76-7.83 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.39-9.55 (2H, m), 9.45 (1H, s). EM (m/z): 564 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-32

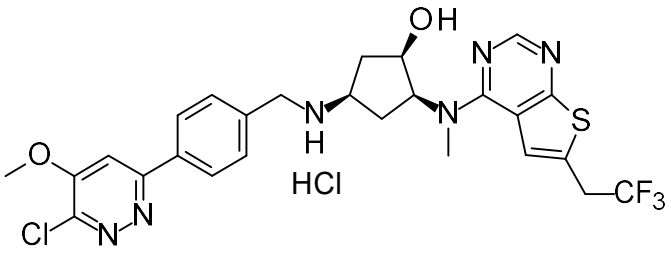
Ej. 84		 Ej. de Referencia D-28	 Ej. de Referencia C-14 Paso 2

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol



^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85-1.92 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, J = 14.9, 8.4, 5.4 Hz), 3.41-3.48 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.91 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.95 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.07 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 5.08 (1H, td, J = 9.7, 4.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.98-8.03 (2H, m), 8.40 (1H, s). EM (m/z): 579, 581 $(M+H)^+$.

clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol



^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.67 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.13 (3H, s), 4.25-4.40 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.54 (1H, br s). EM (m/z): 579, 581 $(M+H)^+$.

TABLA 2-33

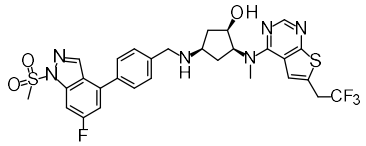
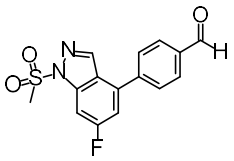
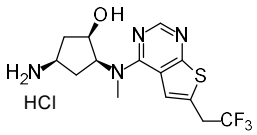
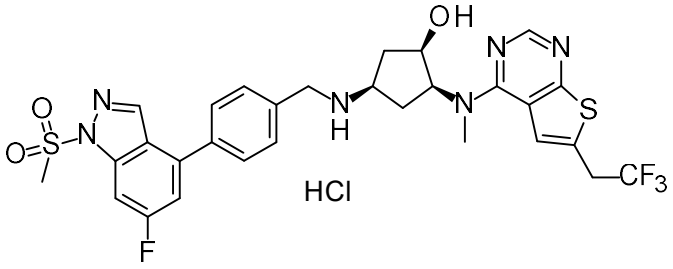
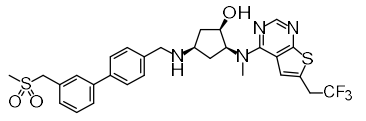
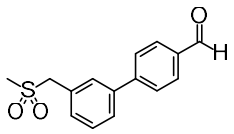
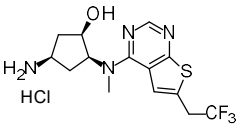
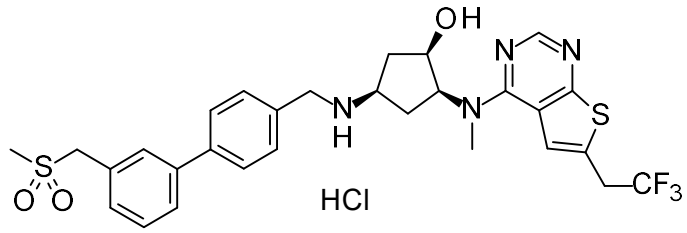
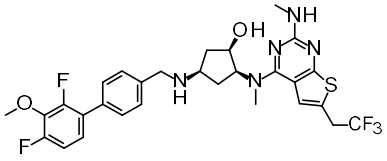
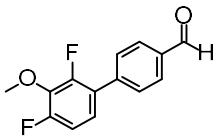
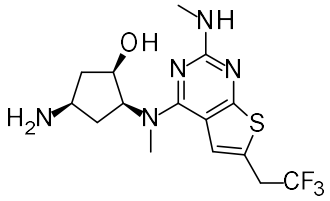
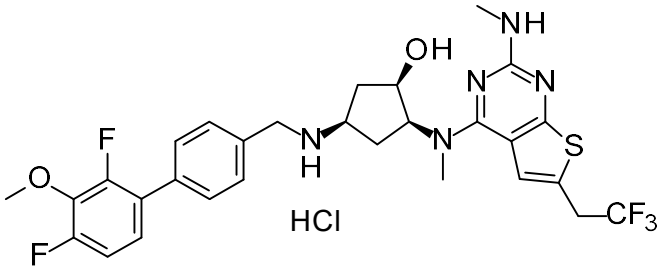
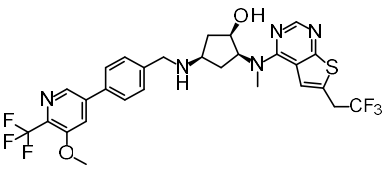
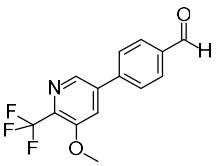
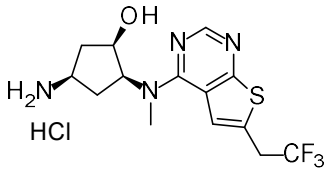
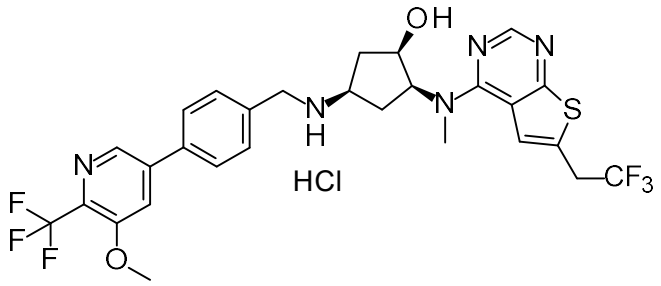
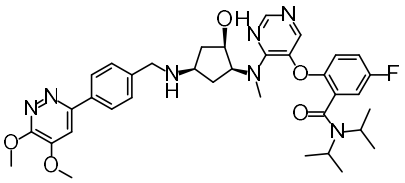
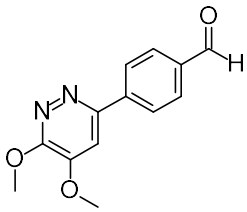
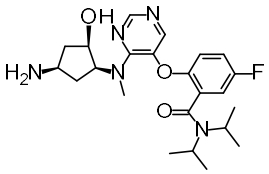
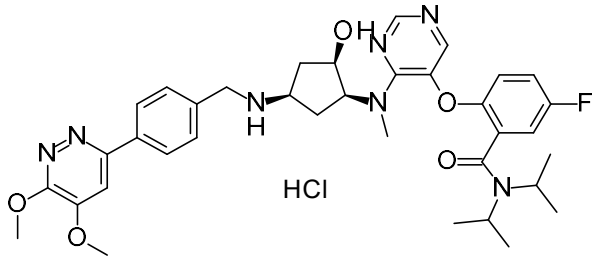
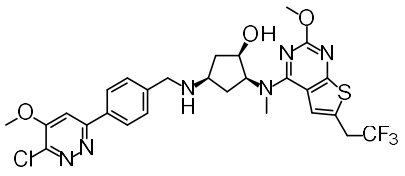
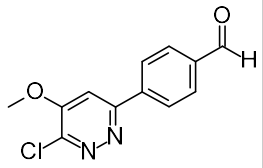
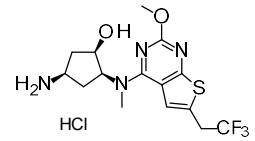
<table>
<tr><td>Ej. 85</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-41</td><td>  Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-fluoro-1-(metansulfonil)-1H-indazol-4-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.79-1.88 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.31 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.92-5.01 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.54 (1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.30-9.45 (2H, m). EM (m/z): 649 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 86</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-44</td><td>  Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({3'-[(metansulfonil)metil][1,1'-bifenil]-4-il}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.79-1.83 (1H, m), 2.27-2.47 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23-4.26 (2H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.94-4.95 (1H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 7.43-7.77 (9H, m), 8.36 (1H, s), 9.32-9.34 (2H, m). EM (m/z): 605 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-34

Ej. 87		 Ej. de Referencia D-33	 Ej. de Referencia C-20 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-{[(2',4'-difluoro-3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)metil]amino}-2-{metil[2-(metilamino)-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.82-1.86 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.55-3.58 (1H, m), 3.90-3.96 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.60-7.62 (2H, m), 7.70-7.72 (2H, m), 9.46-9.52 (2H, m). EM (m/z): 608 $(M+H)^+$.		
Ej. 88		 Ej. de Referencia D-47	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.81-1.90 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.65 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m),		

	4.32-4.38 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.05-5.39 (1H, m), 7.70-7.78 (3H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 8.36-8.40 (2H, m), 8.81-8.85 (1H, m), 9.41-9.62 (2H, m). EM (m/z): 612 $(M+H)^+$.

TABLA 2-35

<table>
<tr><td>Ej. 89</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-26</td><td> 
Ej. de Referencia C-24 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 2-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-5-fluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 0.99-1.14 (6H, m), 1.24-1.48 (5H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 2.06-2.23 (1H, m), 2.30-2.55 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.27-3.61 (3H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.08-4.32 (3H, m), 4.48-4.66 (1H, m), 5.12-5.23 (1H, m), 6.79-6.91 (1H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.64-7.73 (3H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.15-8.22 (2H, m), 8.46 (1H, s), 9.20-9.47 (2H, m). EM (m/z): 674 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 90</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-28</td><td> 
Ej. de Referencia C-15 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol</td></tr>
</table>

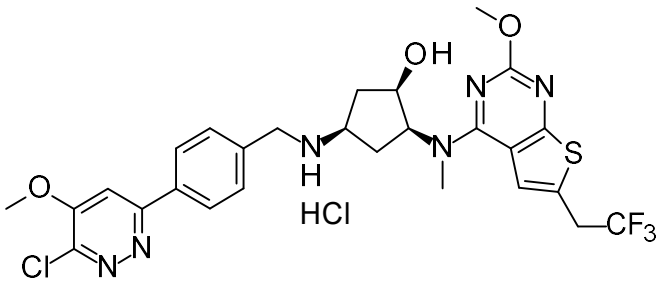
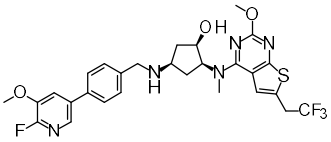
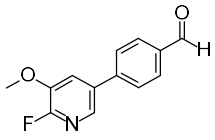
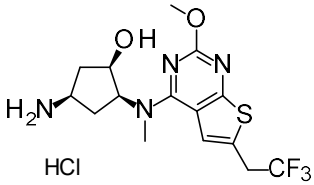
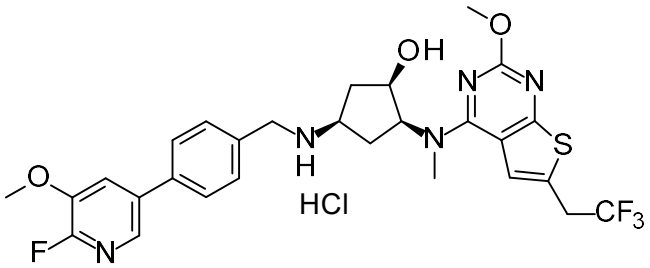
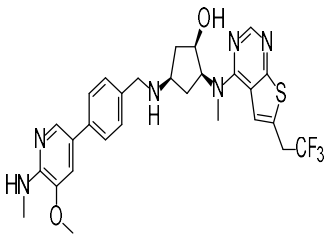
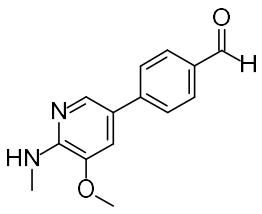
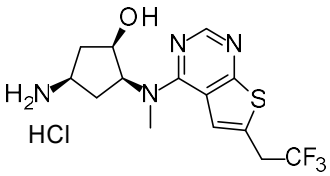
	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.86-1.89 (1H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.50-2.53 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.13 (3H, s), 4.28-4.31 (2H, m), 4.37-4.39 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.44-9.48 (2H, m). EM (m/z): 609, 611 $(M+H)^+$.

TABLA 2-36

Ej. 91		 Ej. de Referencia D-68	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-fluoro-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.86-1.89 (1H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.93-3.98 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88-7.90 (1H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 9.43-9.47 (2H, m). EM (m/z): 592 $(M+H)^+$.		
Ej. 92		 Ej. de Referencia D-79 Paso 1	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3

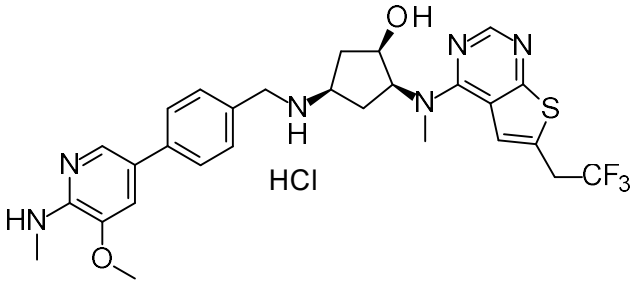
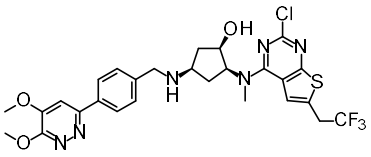
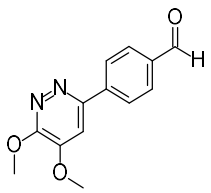
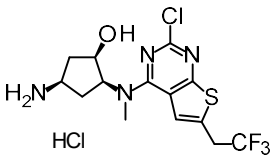
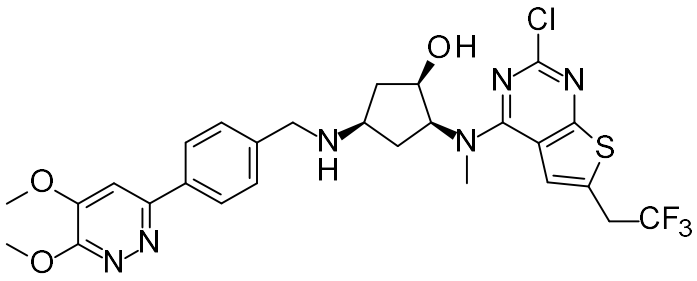
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[5-metoxi-6-(metilamino)piridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.79-1.88 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.37-2.53 (2H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.50-3.64 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.00-4.30 (4H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 6.18-6.74 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.70-7.77 (3H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.31-9.53 (2H, m). EM (m/z): 573 $(M+H)^+$.

TABLA 2-37

Ej. 93		 Ej. de Referencia D-26	 Ej. de Referencia C-21 Paso 2
	(1R,2S,4R)-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.49-1.52 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 3.08-3.10 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.81-3.84 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.29-4.31 (1H, m), 4.67-4.73 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.02 (2H, d, J = 8.0 Hz). EM (m/z): 609, 611 $(M+H)^+$.		
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-2-{[2-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol		

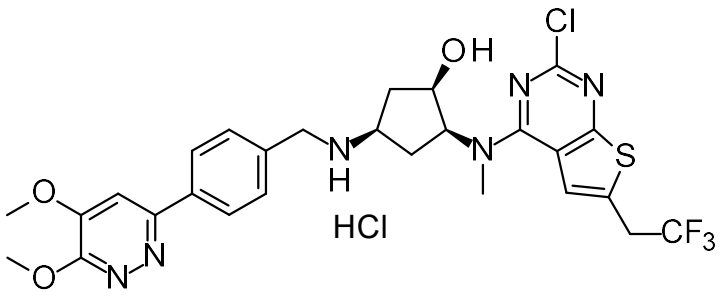
	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.86-1.90 (1H, m), 2.37-2.44 (2H, m), 2.51-2.54 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 4.01-4.10 (8H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.73 (3H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.41-9.48 (2H, m). EM (m/z): 609, 611 $(M+H)^+$.

TABLA 2-38

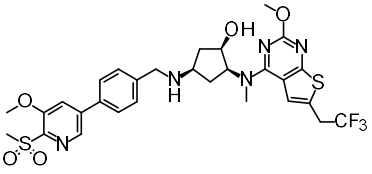
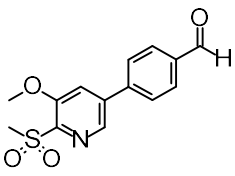
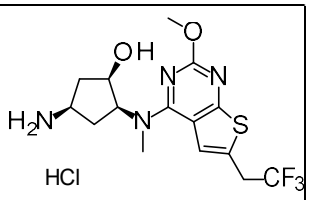
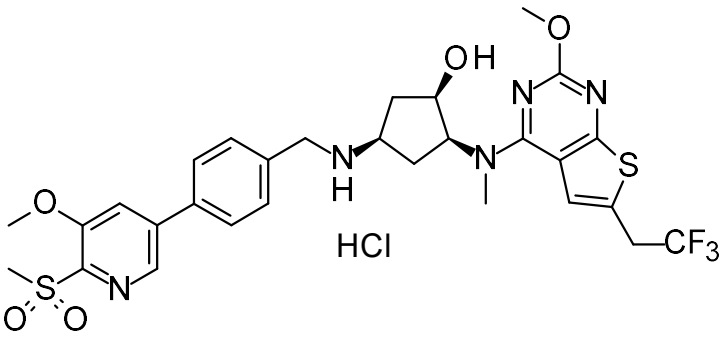
Ej. 94		 Ej. de Referencia D-52	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(metansulfonil)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.75-1.88 (1H, m), 2.25-2.48 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55-3.64 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.29 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.84 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.73-7.80 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.27-9.49 (2H, m). EM (m/z): 652 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-39

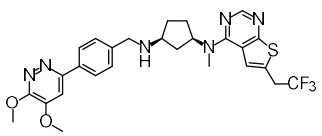
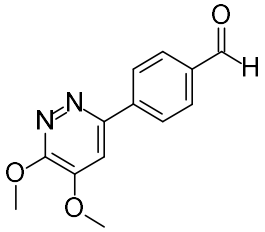
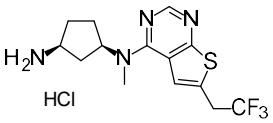
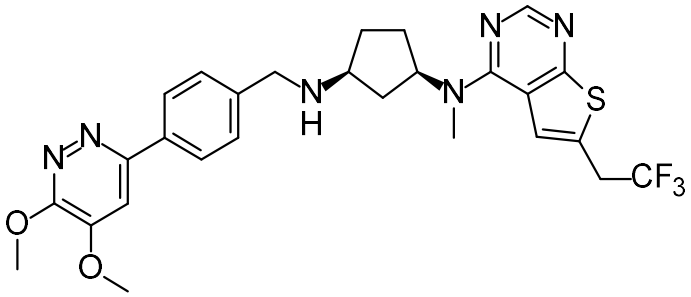
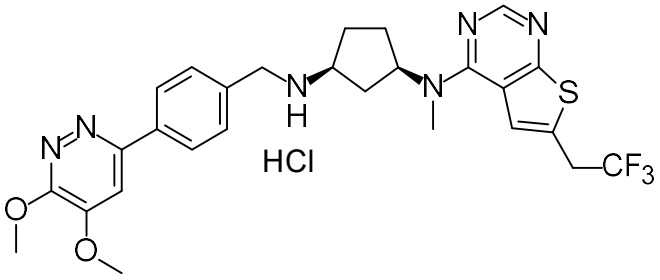
Ej. 95		 Ej. de Referencia D-26	 Ej. de Referencia C-4 Paso 2
	(1R,3S)-N^3-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.51-1.60 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.90-2.00 (3H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.84-3.90 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.30-5.39 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s).		
	clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentan-1,3-diamina  ^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ: 1.88-2.15 (5H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.05-4.15 (5H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71-7.74 (3H, m), 8.19-8.22 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.25-9.48 (2H, m). EM (m/z) : 559 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-40

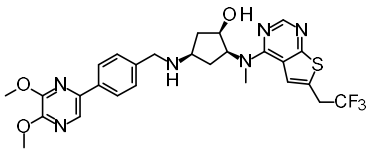
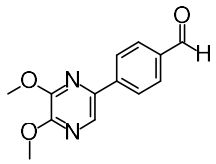
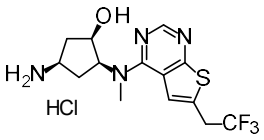
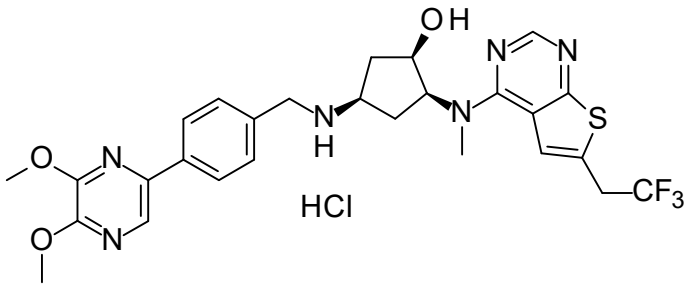
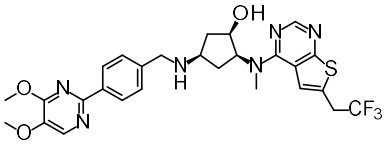
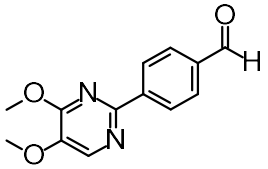
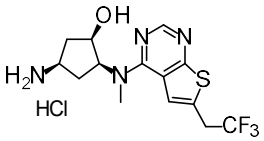
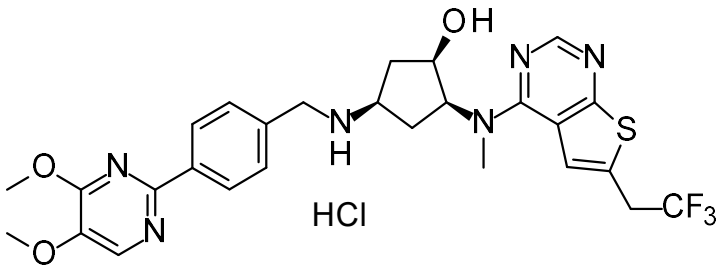
<table>
<tr><td>Ej. 96</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-46</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipirazin-2-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.70-1.82 (1H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.95 (3H, s), 4.00-4.15 (5H, m), 4.24 (2H, br s), 4.31-4.40 (2H, m), 4.87-4.99 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.24 (2H, br s). EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 97</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-43</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(4,5-dimetoxipirimidin-2-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.74-1.81 (1H, m), 2.24-2.44 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.27 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.89-4.98 (1H, m), 5.17-5.22 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.36 (2H, s), 8.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.15-9.27 (2H, m). EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-41

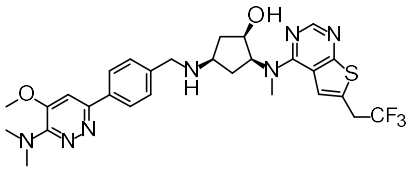
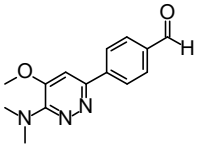
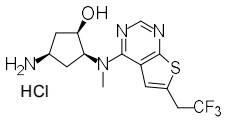
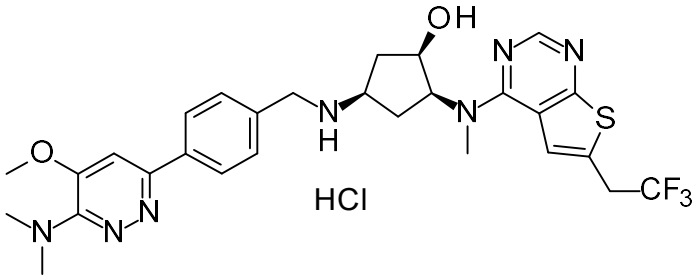
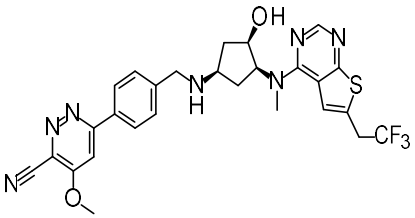
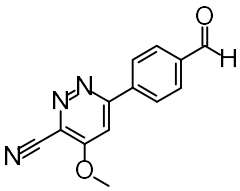
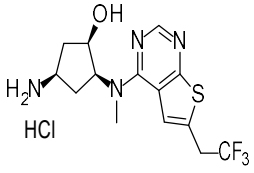
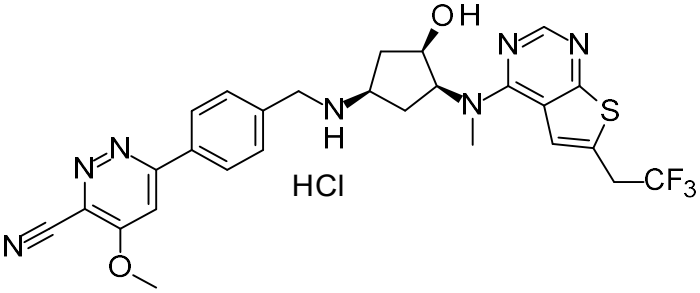
Ej. 98		 Ej. de Referencia D-29	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3
clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.73-1.84 (1H, m), 2.23-2.46 (3H, m), 3.08 (6H, s), 3.44 (3H, s), 3.57-3.68 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.28 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.90-4.99 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.54 (1H, s), 7.68-7.73 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s), 9.15-9.33 (2H, m). EM (m/z): 588 $(M+H)^+$.			
Ej. 99		 Ej. de Referencia D-94	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3
clorhidrato de 6-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-4-metoxipiridazine-3-carbonitrile  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.78-1.86 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.59-3.67 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.19 (3H, s), 4.29-4.38 (3H, m), 4.91-4.99 (1H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.38 (2H, br s). EM (m/z): 570 $(M+H)^+$.			

TABLA 2-42

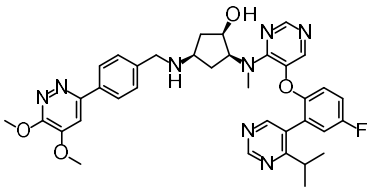
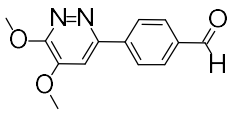
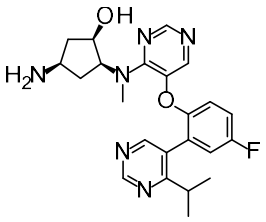
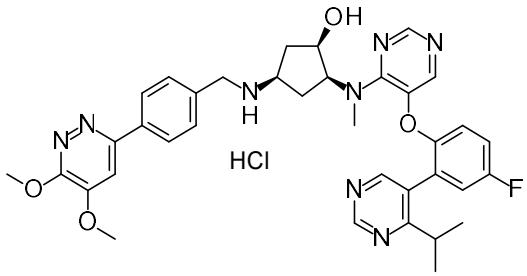
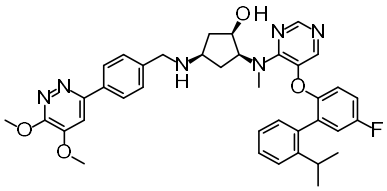
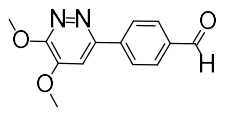
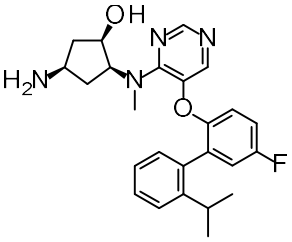
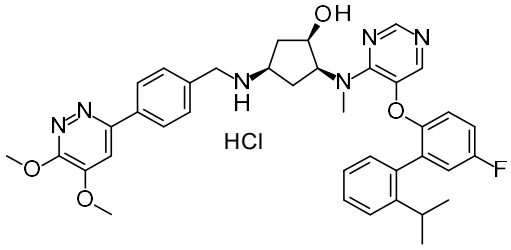
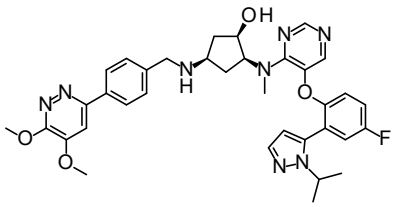
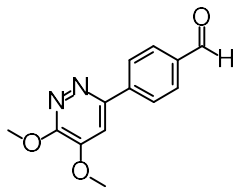
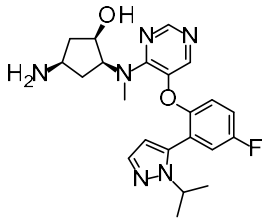
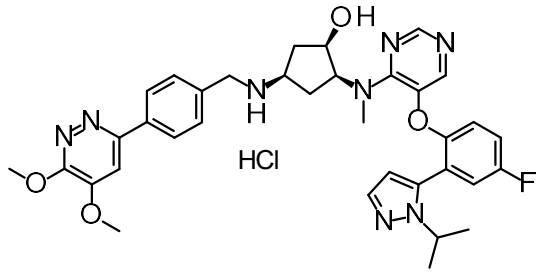
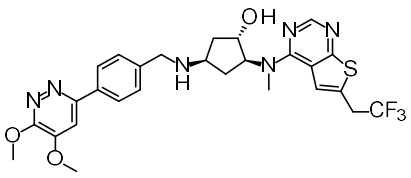
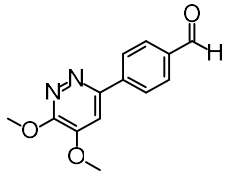
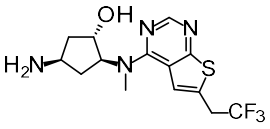
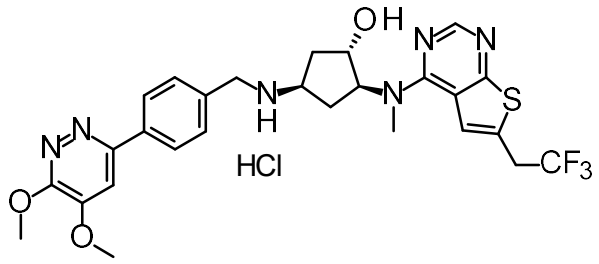
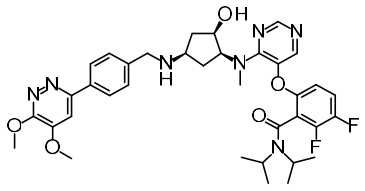
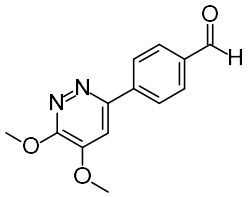
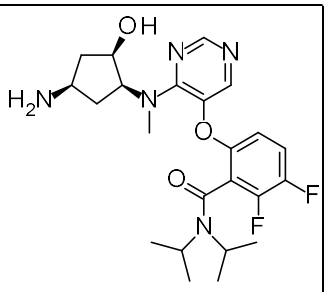
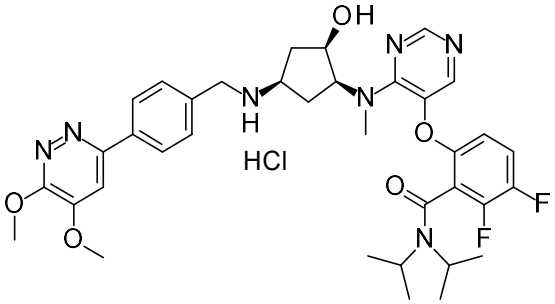
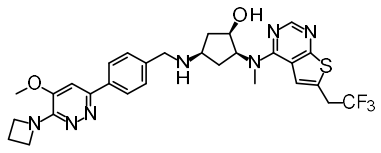
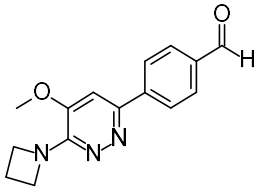
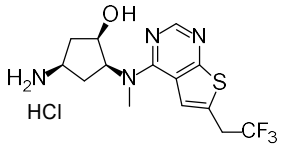
Ej. 100		 Ej. de Referencia D-26	 Ej. de Referencia C-25 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-[(5-{4-fluoro-2-[4-(propan-2-il)pirimidin-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.07-1.16 (6H, m), 1.75-1.77 (1H, m), 2.14-2.16 (1H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 3.03-3.06 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21-4.23 (3H, m), 4.48-4.51 (1H, m), 5.10-5.13 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98-8.00 (1H, m), 8.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.41 (1H, s), 8.67-8.72 (1H, m), 9.17 (1H, s), 9.37-9.44 (2H, m). EM (m/z): 667 $(M+H)^+$.		
Ej. 101		 Ej. de Referencia D-26	 Ej. de Referencia C-26 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-[(5-{[5-fluoro-2'-(propan-2-il)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.09-1.12 (6H, m), 1.70-1.74 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.06 (3H, d, J = 6.1 Hz), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21-4.24 (3H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 5.10-5.12 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.13-7.28 (4H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 10.4 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 4.3 Hz), 9.30-9.33 (2H, m). EM (m/z): 665 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-43

<table>
<tr><td>Ej. 102</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-26</td><td> 
Ej. de Referencia C-27 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-[(5-{4-fluoro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}pirimidin-4-il)(metil)amino]ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.31-1.34 (6H, m), 1.70-1.75 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 3.08 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.13-4.16 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.40-4.45 (2H, m), 5.13-5.16 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.98-6.99 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, s), 9.33-9.39 (2H, m). EM (m/z): 655 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 103</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-26</td><td> 
Ej. de Referencia C-16 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1S,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.93-2.05 (2H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.71-3.81 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.89-4.97 (1H, m), 5.01-5.13 (1H, m), 7.59</td></tr>
</table>

	(1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.32 (2H, br s). EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.

TABLA 2-44

<table>
<tr><td>Ej. 104</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-26</td><td> 
Ej. de Referencia C-28 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de 6-[(4-{[(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-hidroxiciclopentil](metil)amino}pirimidin-5-il)oxi]-2,3-difluoro-N,N-di(propan-2-il)benzamida
 
^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.04-1.45 (12H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.47-3.49 (2H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 5.16-5.18 (1H, m), 6.61-6.66 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.69-7.72 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.47 (1H, s), 9.40-9.42 (2H, m). EM (m/z): 692 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 105</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-57</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(azetidin-1-il)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol</td></tr>
</table>

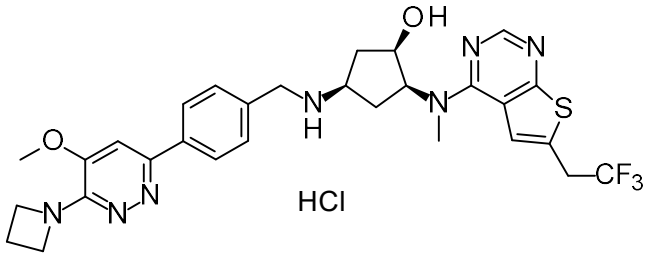
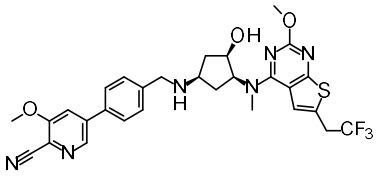
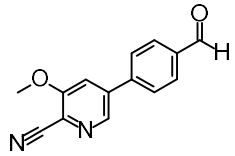
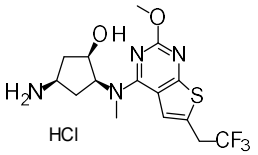
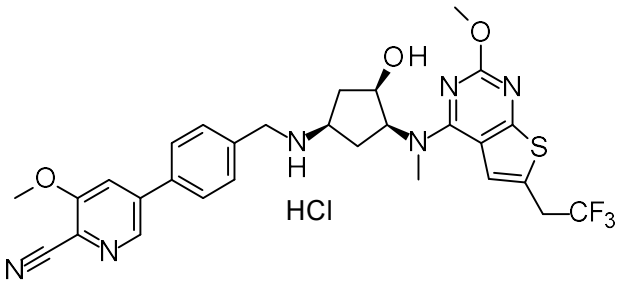
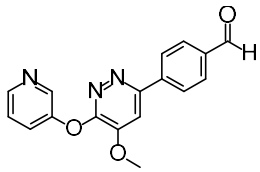
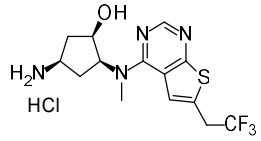
	 ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.85-1.91 (1H, m), 2.29-2.37 (3H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.02 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.19 (4H, t, J = 7.3 Hz), 4.23-4.25 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 7.35 (1H, s), 7.65-7.68 (3H, m), 8.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s), 9.24 (2H, br s). EM (m/z): 600 $(M+H)^+$.

TABLA 2-45

Ej. 106		 Ej. de Referencia D-25 Paso 2	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de 5-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-3-metoxipiridine-2-carbonitrile  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 80°C) δ: 1.83-1.90 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.58-3.65 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.24-4.31 (2H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.30 (2H, br s). EM (m/z): 599 $(M+H)^+$.		
Ej. 107		 Ej. de Referencia D-16	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3

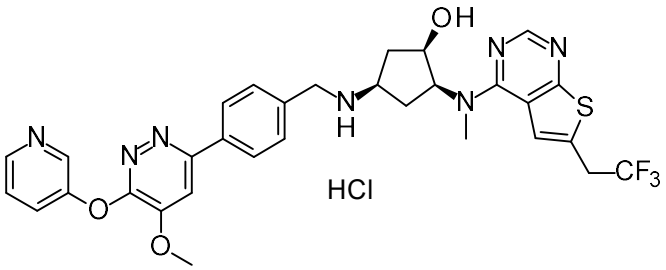
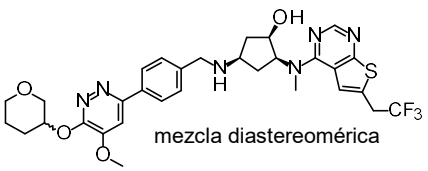
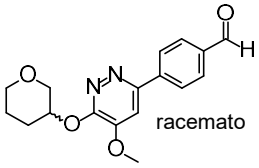
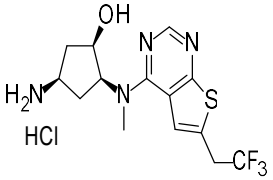
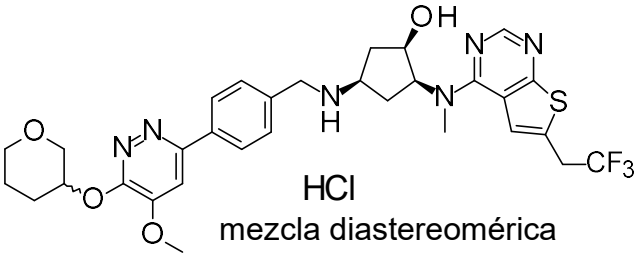
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-{[(4-{5-metoxi-6-[(piridin-3-il)oxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.82-1.88 (1H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.40-2.45 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 4.06-4.11 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.93-4.95 (1H, m), 5.19-5.21 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.74-7.78 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s), 8.50-8.51 (1H, m), 8.57-8.57 (1H, m), 9.35-9.42 (2H, m). EM (m/z): 638 $(M+H)^+$.

TABLA 2-46

Ej. 108	 mezcla diastereomérica	 racemato Ej. de Referencia D-64	 HCl Ej. de Referencia C-14 Paso 3
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-{[(4-{5-metoxi-6-[(oxan-3-il)oxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol (mezcla de diastereómero)  HCl mezcla diastereomérica ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.57-1.59 (1H, m), 1.81-1.91 (3H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.44-2.46 (1H, m), 2.52-2.53 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54-3.69 (4H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.00-4.07 (5H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.92-4.98 (1H, m), 5.23-5.28 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.72-7.73 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.39-9.46 (2H, m). EM (m/z): 645 $(M+H)^+$.		

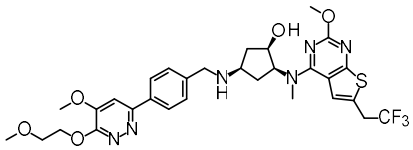
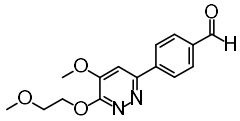
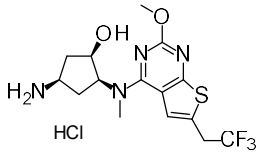
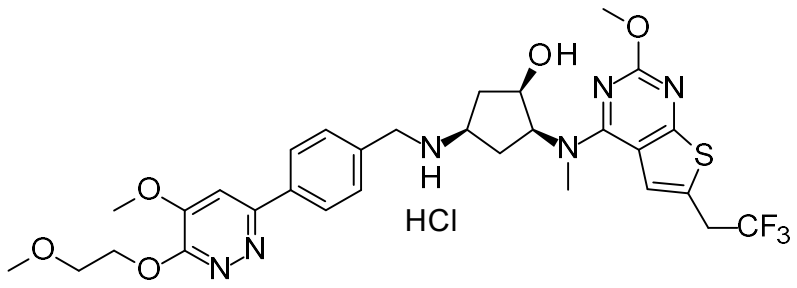
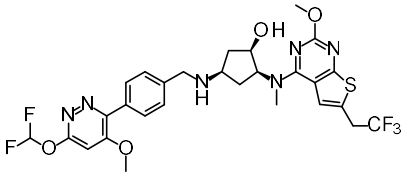
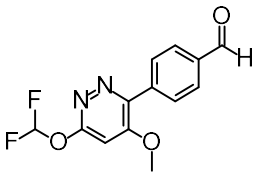
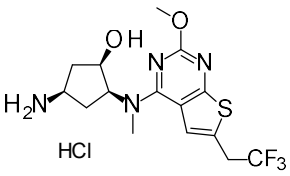
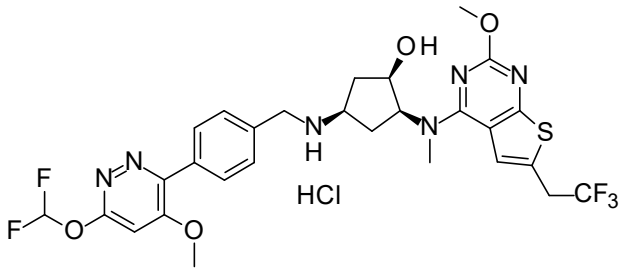
Ej. 109		 Ej. de Referencia D-53	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[5-metoxi-6-(2-metoxietoxi)piridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.74-1.84 (1H, m), 2.25-2.46 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.57-3.64 (1H, m), 3.72-3.75 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.01 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.57-4.60 (2H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.15-9.32 (2H, m). EM (m/z): 649 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-47

Ej. 110		 Ej. de Referencia D-59	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(difluorometoxi)-4-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.81-2.08 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.53-2.55 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.60-3.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99-4.02 (5H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.78-8.01		

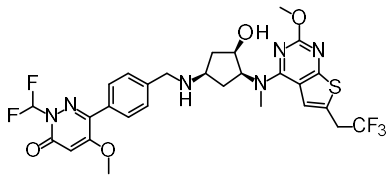
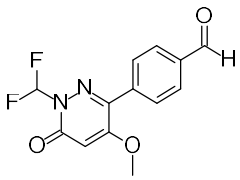
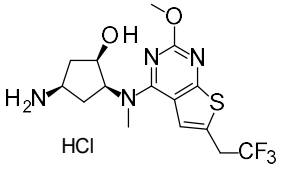
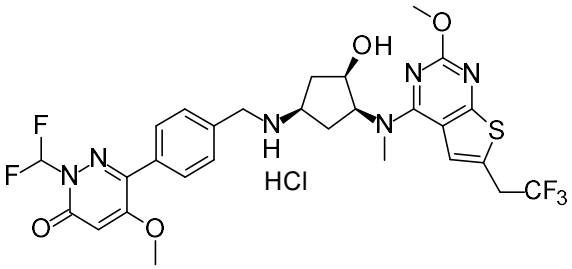
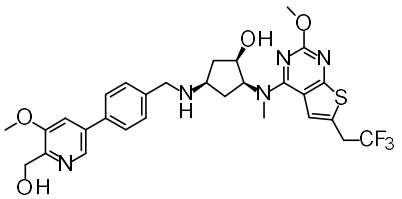
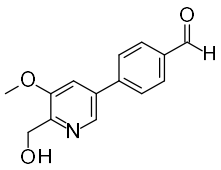
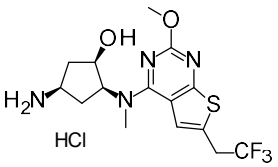
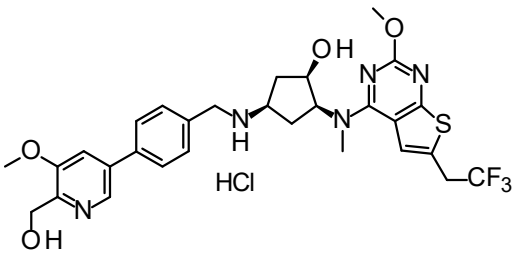
	(6H, m), 9.48-9.54 (2H, m). EM (m/z): 641 $(M+H)^+$.		
Ej. 111		 Ej. de Referencia D-60	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de 2-(difluorometil)-6-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-5-metoxipiridazin-3(2H)-ona  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.77-2.45 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.59-3.61 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.18-5.20 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.63-7.73 (5H, m), 7.97 (1H, t, J = 58.3 Hz), 9.31-9.38 (2H, m). EM (m/z): 641 $(M+H)^+$.		

TABLA 2-48

Ej. 112		 Ej. de Referencia D-50	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(hidroximetil)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 80°C) δ: 1.84-1.91 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.56-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 10.6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.22-4.30 (2H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.00-		

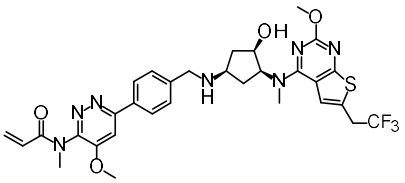
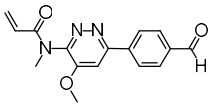
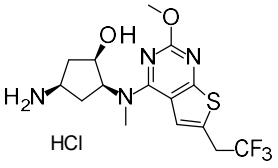
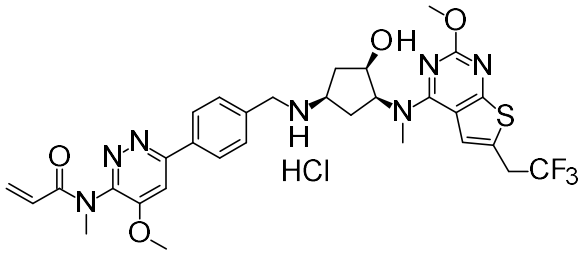
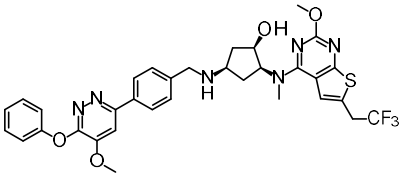
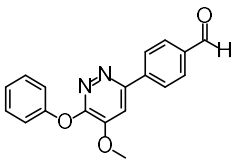
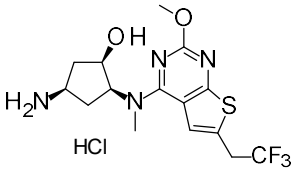
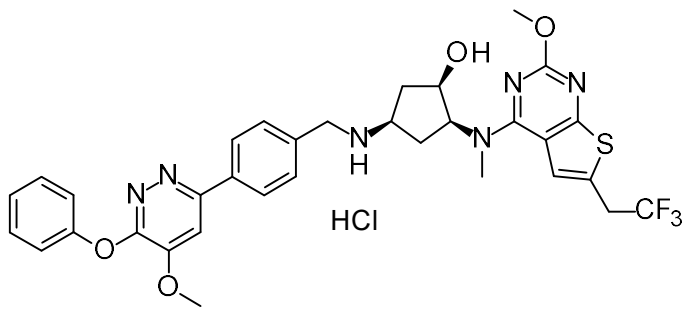
	5.10 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.30 (2H, s). EM (m/z): 604 $(M+H)^+$.
Ej. 113	  Ej. de Referencia D-79 Paso 2  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de N-{6-[4-({[(1R,3R,4S)-3-hidroxi-4-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentil]amino}metil)fenil]-4-metoxipiridazin-3-il}-N-metilprop-2-enamida  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-2.47 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.59-3.61 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94-3.97 (5H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 5.09-5.12 (1H, m), 5.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.01 (1H, dd, J = 17.2, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 17.2, 10.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.44-9.47 (2H, m). EM (m/z): 658 $(M+H)^+$.

TABLA 2-49

Ej. 114	  Ej. de Referencia D-96  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxi-6-fenoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-2.46 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 3.84 (3H,

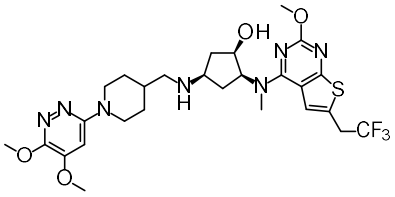
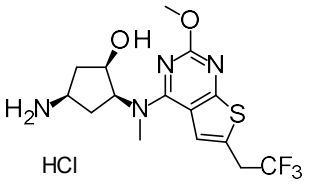
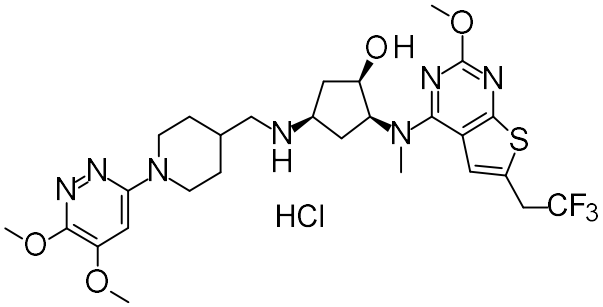
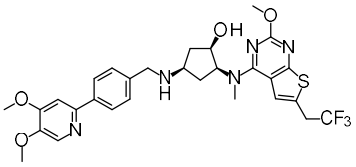
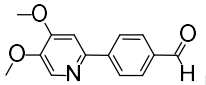
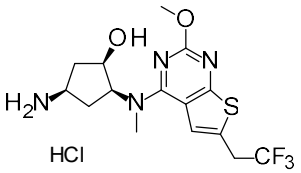
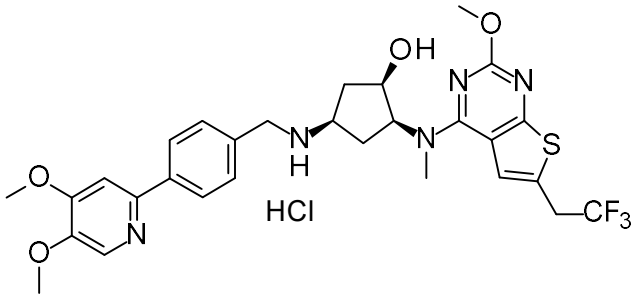
	s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.35-4.37 (1H, m), 4.83-4.84 (1H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.76-7.78 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.57-9.63 (2H, m). EM (m/z): 667 $(M+H)^+$.
Ej. 115	 Ej. de Referencia D-90 Paso 2  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[1-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)piperidin-4-il]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.27-1.30 (2H, m), 1.74-2.47 (7H, m), 2.87-2.89 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 4.35-4.36 (1H, m), 4.81-4.82 (1H, m), 5.16-5.17 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.93-9.02 (2H, m). EM (m/z): 612 $(M+H)^+$.

TABLA 2-50

Ej. 116	  Ej. de Referencia D-61  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol 

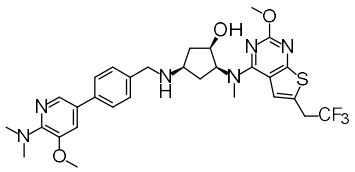
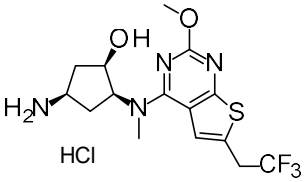
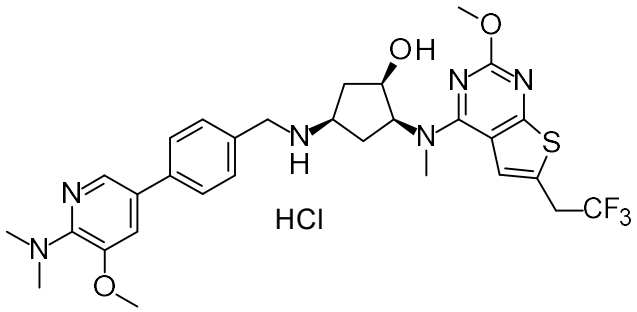
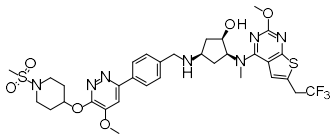
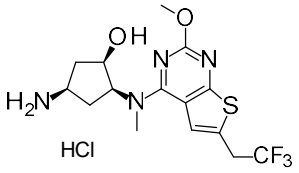
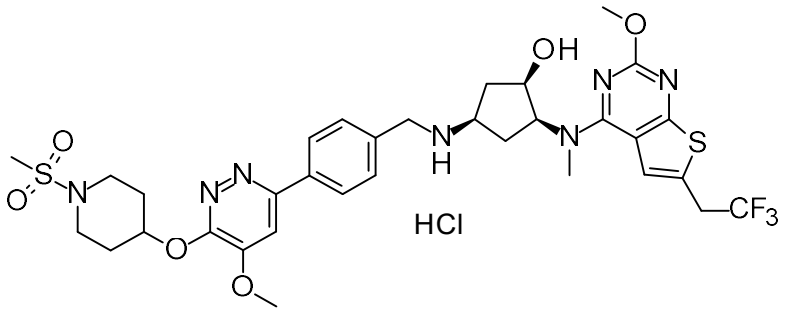
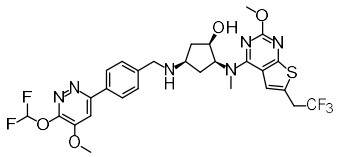
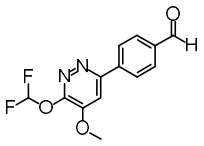
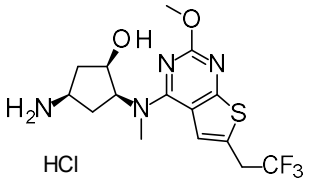
	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.79-2.08 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.58-3.60 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98-4.01 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.27 (1H, s), 9.38-9.44 (2H, m). EM (m/z): 604 $(M+H)^+$.
Ej. 117	 Ej. de Referencia D-11 Paso 2  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(dimetilamino)-5-metoxipiridin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.83-2.47 (4H, m), 2.99 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94-3.97 (2H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.36-9.42 (2H, m). EM (m/z): 617 $(M+H)^+$.

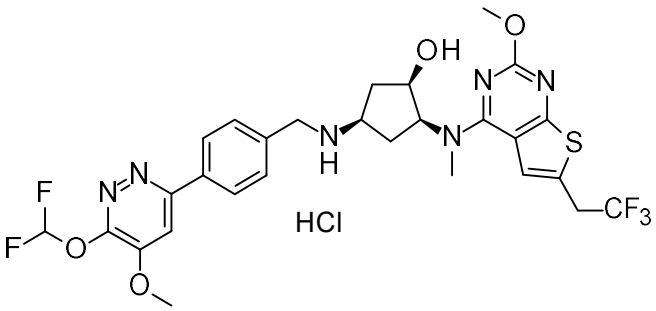
TABLA 2-51

Ej. 118	 Ej. de Referencia D-62  Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(6-{[1-(metansulfonil)piperidin-4-il]oxi}-5-metoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

<table>
<tr><td></td><td colspan="3"> 

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.80-2.42 (8H, m), 2.93 (3H, s), 3.12-3.16 (2H, m), 3.36-3.47 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.97-4.01 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.83-4.86 (1H, m), 5.34-5.40 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.39-9.46 (2H, m). EM (m/z): 752 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 119</td><td>  </td><td> 

Ej. de Referencia D-58</td><td> 

Ej. de Referencia C-15 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(difluorometoxi)-5-metoxipiridazin-3-il]fenil}metil)amino]-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol


^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 1.73-1.83 (1H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.62 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, dd, J = 22.0, 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.39 (1H, s), 4.84 (1H, br s), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.69-8.10 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.27 (2H, br s). EM (m/z): 641 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-52

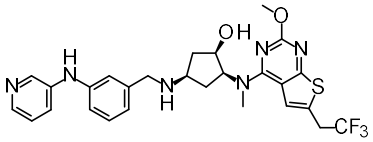
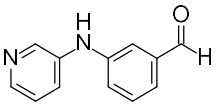
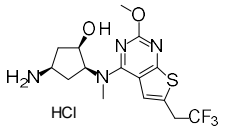
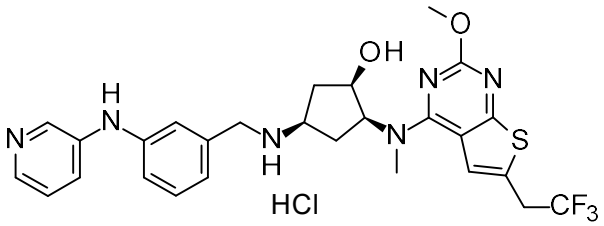
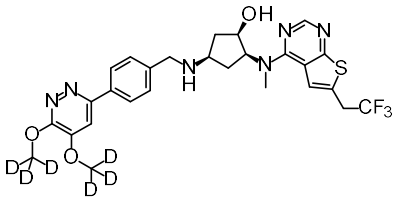
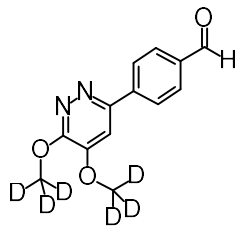
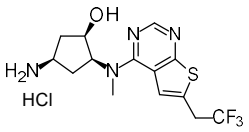
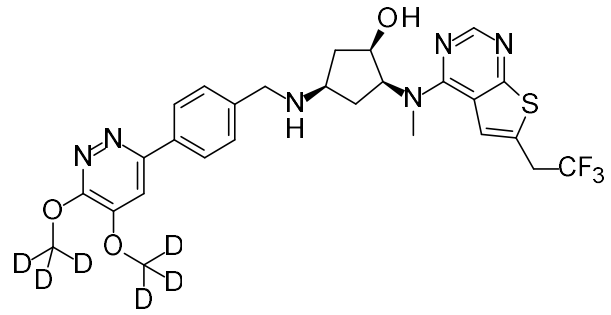
<table>
<tr><td>Ej. 120</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-81</td><td> 
Ej. de Referencia C-15 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}-4-[({3-[(piridin-3-il)amino]fenil}metil)amino]ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 1.74-1.75 (1H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.59 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.15 (2H, s), 4.37 (1H, s), 4.82 (1H, s), 5.18 (1H, s), 7.02-7.13 (2H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.53-7.65 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.15 (2H, br s). EM (m/z) : 559 $(M+H)^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 121</td><td>  </td><td> 
Ej. de Referencia D-31</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[(^{2}H$_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-2.09 (3H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 14.9, 8.2, 5.2 Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.87-3.95 (2H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 5.11 (1H, td, J = 9.6, 4.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s). EM (m/z): 581 $(M+H)^+$.</td></tr>
</table>

TABLA 2-53

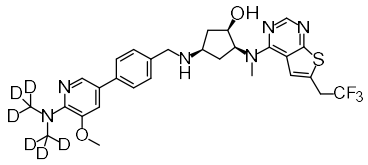
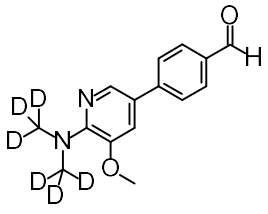
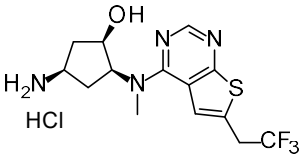
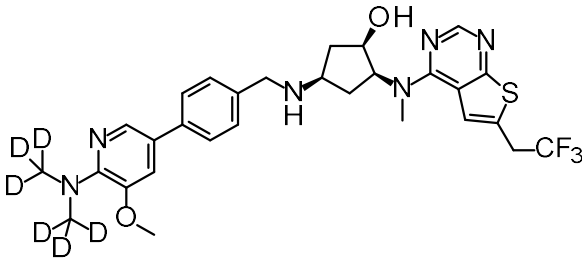
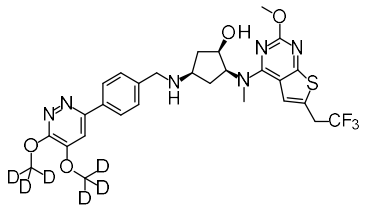
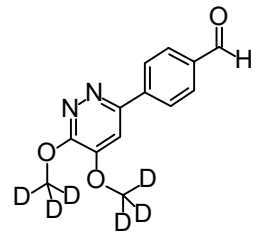
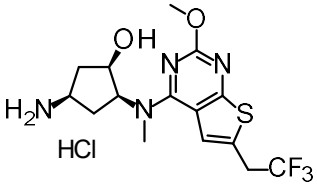
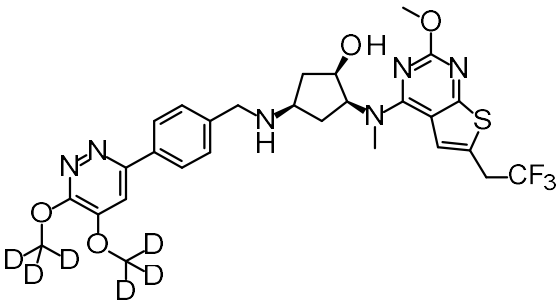
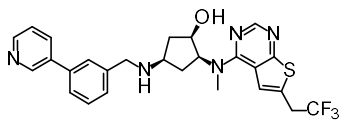
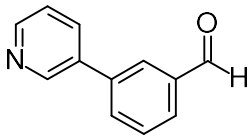
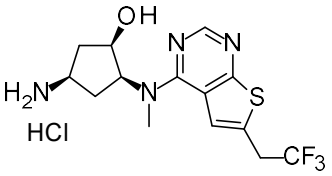
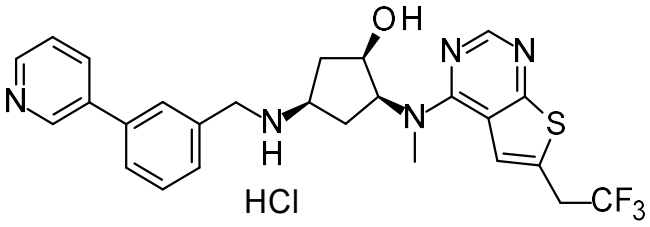
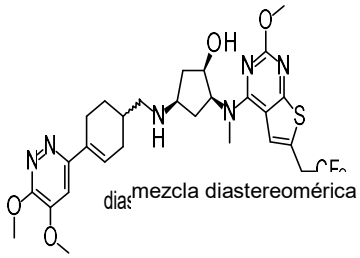
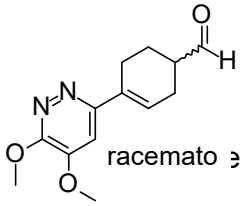
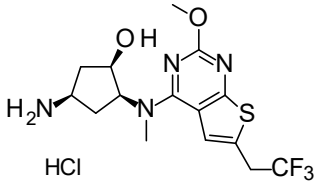
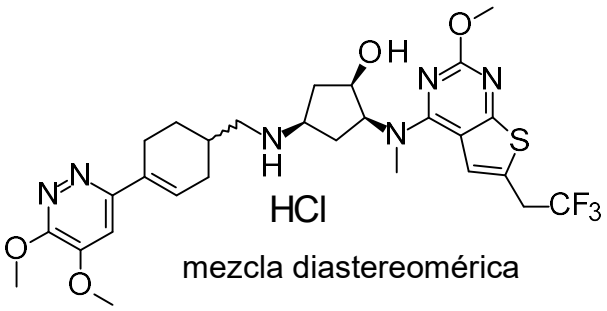
Ej. 122		 Ej. de Referencia D-30	 Ej. de Referencia C-14 Paso 3
	(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-{bis[($^2H_3$)metil]amino}-5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.86-2.08 (3H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.83-3.91 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, td, J = 9.6, 4.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.39 (1H, s). EM (m/z): 593 $(M + H)^+$.		
Ej. 123		 Ej. de Referencia D-31	 Ej. de Referencia C-15 Paso 2
	(1R,2S,4R)-4-{[(4-{5,6-bis[($^2H_3$)metiloxi]piridazin-3-il}fenil)metil]amino}-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol  ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.85-2.06 (3H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.57 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.86-3.94 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, td, J = 9.4, 4.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.9 Hz). EM (m/z): 611$(M+H)^+$.		

TABLA 2-54

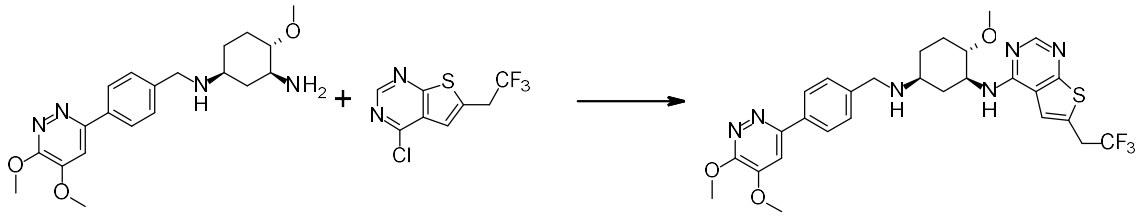
<table>
<tr><td>Ej. 124</td><td>  </td><td> 
CAS:131231-24-8</td><td> 
Ej. de Referencia C-14 Paso 3</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}-4-({[3-(piridin-3-il)fenil]metil}amino)ciclopentan-1-ol
 
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$)δ: 1.80-1.88 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.40-2.53 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.58-3.68 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.11 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.23-4.39 (3H, m), 4.90-4.99 (1H, m), 5.19 (1H, s), 7.53-7.64 (3H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.16 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 8.36 (1H, s), 8.62 (1H, dd, J = 5.0, 2.0 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.33-9.56 (2H, m). EM (m/z): 514 (M+H)$^+$.</td></tr>
<tr><td>Ej. 125</td><td> 
mezcla diastereomérica</td><td> 
racemato
Ej. de Referencia D-78 Paso 1</td><td> 
Ej. de Referencia C-15 Paso 2</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohex-3-en-1-il]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (mezcla de diastereómero)
 
mezcla diastereomérica
^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$)δ: 1.37-1.49 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.37-2.48 (3H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 2.91-3.02 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95-4.05 (8H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.77-4.87 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.93-9.29 (2H, m). EM(m/z): 609 (M+H)$^+$.</td></tr>
</table>

EJEMPLO 126

Clorhidrato de (1S,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Paso 1 (1S,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 426



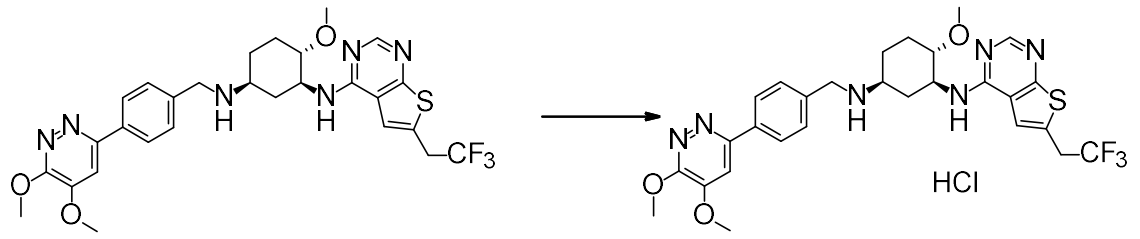
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo de referencia C-2, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia E-3 y 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina producida de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell, 2015, 27, 589-602.).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.52-1.84 (4H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.48-3.52 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.25 (3H, s), 4.56-4.64 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.47-7.51 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 8.08-8.25 (1H, m), 8.43 (1H, s).

EM (m/z): 589 $(M+H)^+$.

Paso 2 Clorhidrato de (1S,3S,4S)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina

Fórmula 427



A una solución del compuesto (0.143 g) obtenido en el paso anterior 1 en etanol (2.00 ml) se añadió ácido clorhídrico 5N (0.0486 ml) a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó

bajo presión reducida, y el residuo se secó. El residuo obtenido se suspendió en dietil éter, y el sólido resultante se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.142 g).

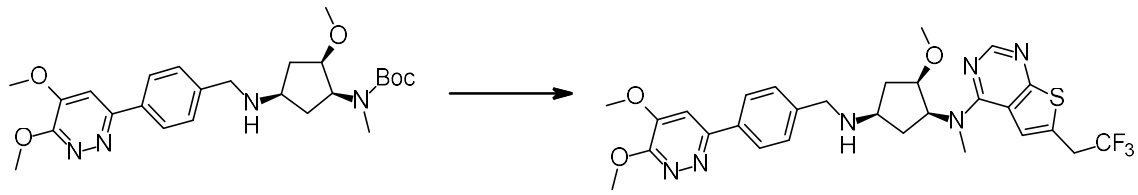
^{1}H-RMN (DMSO-D6) δ: 1.19-1.34 (1H, m), 1.52-1.76 (2H, m), 2.20-2.34 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.27-3.41 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.05-4.37 (5H, m), 4.07 (3H, s), 7.67-7.76 (4H, m), 8.14-8.20 (2H, m), 8.23-8.31 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.27-9.57 (2H, m).
EM (m/z): 589 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 127

Clorhidrato de (1R,3S,4R)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metil-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Paso 1 (1R,3S,4R)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metil-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 428

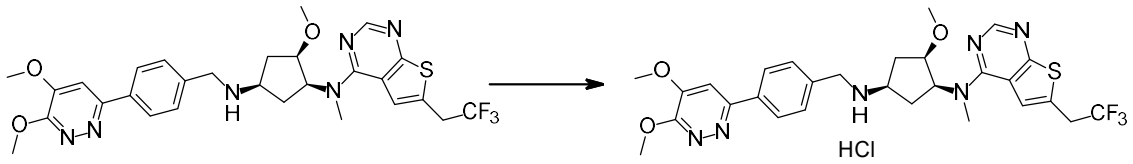


Una mezcla del compuesto (0.638 g) obtenido en el ejemplo de referencia E-4, cloruro de hidrógeno (4 mol/l, solución de 1,4-dioxano, 13.5 ml) y diclorometano (15.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 35 min, y se concentró. El residuo se secó para dar un sólido (0.601 g). Una mezcla del sólido obtenido, 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidina (0.358 g) producida de acuerdo al método descrito en una literatura (cancer cell, 2015, 27, 589-602), DIPEA (1.41 ml) y 2-propanol (20 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas, y se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título (0.454 g) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.67-1.74 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.20-2.34 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.22-3.28 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.88-3.94 (2H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.01-5.08 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s).

Paso 2 Clorhidrato de (1R,3S,4R)-N^1-{[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}-4-metoxi-N^3-metil-N^3-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 429



Una mezcla del compuesto (0.454 g) obtenido en el paso anterior 1, ácido clorhídrico 1N (0.739 ml) y etanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y se concentró. Acetonitrilo (10 ml) se añadió al residuo obtenido, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0.413 g) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.88-1.95 (1H, m), 2.32-2.39 (2H, m), 2.46-2.49 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55-3.67 (1H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25-4.30 (2H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.39 (1H, s), 9.29 (2H, br s).

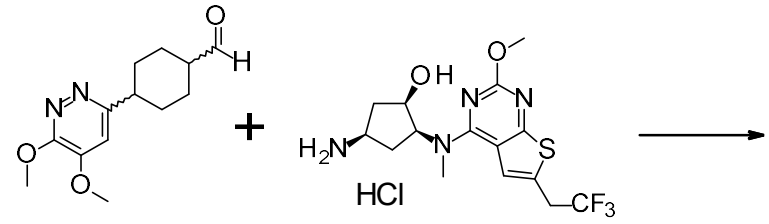
EM (m/z): 589 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 128

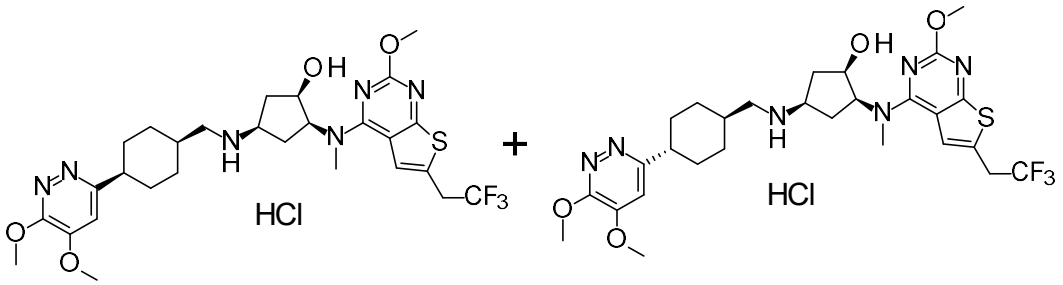
Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[(1s,4S)-4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohexil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[(1r,4R)-4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)ciclohexil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 430



mezcla cis-trans



El compuesto (0.220 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-15 se suspendió en diclorometano (5.3 ml), y DIPEA (0.371 ml) se añadió al mismo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto (0.140 g) obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia D-78 y ácido acético (0.213 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó durante 15 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.384 g) se añadió a la mezcla, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se sometió a una operación de extracción. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IG, fase móvil: n-hexano/etanol) para dar una forma libre de 128A (un componente eluido al inicio, 0.026 g) y una forma libre de 128B (un componente eluido posteriormente 0.100 g), respectivamente como un sólido.

la forma libre de 128A

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.68-2.08 (12H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.16 (3H, s), 4.43 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.12 (1H, td, J = 10.0, 5.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.32 (1H, s).

EM (m/z): 611 $(M+H)^+$.

la forma libre de 128B

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.23 (2H, m), 1.57-2.09 (10H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 2.57 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.76 (1H, t, J = 12.5 Hz), 3.32-3.38 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.54 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.42-4.46 (1H, m), 5.10-5.18 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.32 (1H, s).

EM (m/z): 611 $(M+H)^+$.

La forma libre de 128A (25 mg) obtenido en el paso anterior se disolvió en etanol (0.5 ml), solución de etanol ácido clorhídrico 1N (41 µl) se añadió a la misma, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Acetato de etilo (1 ml) se añadió al residuo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar un compuesto (128A) (28 mg) de los compuestos del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6)δ: 1.60-2.12 (11H, m), 2.23-2.42 (2H, m), 2.85-3.10 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.53-3.64 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.96-4.02 (5H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 7.19 (1H, br s), 7.63 (1H, s), 8.87-8.60 (2H, m).

EM (m/z): 611 $(M+H)^+$.

Similarmente, la forma libre de 128B (95.0 mg) se disolvió en etanol (2 ml), solución de etanol ácido clorhídrico 1N (0.160 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Acetato de etilo (2 ml) se añadió al residuo, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el otro compuesto (128B) (0.103 g) de los compuestos del título, como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6)δ: 1.10-1.24 (2H, m), 1.54-2.07 (9H, m), 2.22-2.44 (2H, m), 2.69-2.92 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.52-3.63 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94-4.04 (5H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.77-4.87 (1H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 7.09 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 8.98-8.67 (2H, m).

EM (m/z): 611 $(M+H)^+$.

condición de separación (análisis) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IG, tamaño 0.46cm×25cm, caudal 1.0 ml/min, fase móvil n-hexano/etanol=20/80, temperatura 40°C

la forma libre de 128A tiempo de retención 8.5 min, la forma libre de 128B tiempo de retención 11.7 min

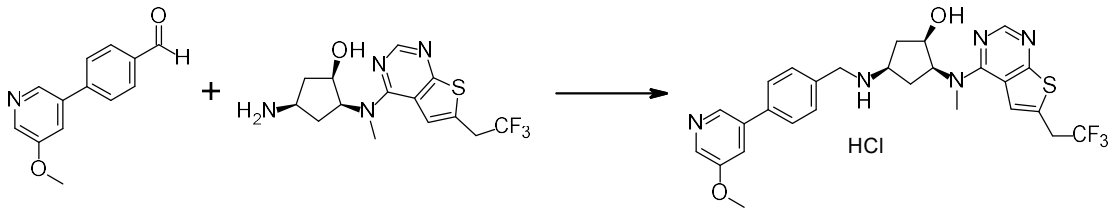
condición de separación (preparativa) CHIRALPAK (marca registrada, Daicel Corporation) IG, tamaño 2cm×25cm, caudal 15.0 ml/min, fase móvil n-hexano/etanol=20/80, temperatura 40°C

la forma libre de 128A tiempo de retención 9.9 min, la forma libre de 128B tiempo de retención 12.2 min

EJEMPLO 129

Clorhidrato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Fórmula 431



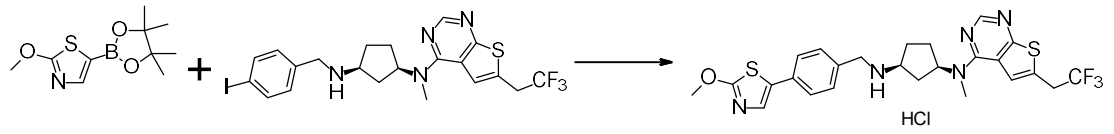
El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 1 y el paso 2 del ejemplo 27, usando el compuesto obtenido en el paso 2 del ejemplo de referencia C-14 y el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia D-65.

^{1}H-RMN (DMSO-D$_6$) δ: 1.83-1.90 (1H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.64 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.23-4.28 (2H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 4.91-4.99 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.67-7.69 (1H, m), 7.72-7.76 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.52-9.64 (2H, m).

EJEMPLO 130

Clorhidrato de (1R,3S)-N^3-{[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil}-N^1-metil-N^1-[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]ciclopentano-1,3-diamina

Fórmula 432



El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el paso 2 y Paso 3 del ejemplo 11, usando el compuesto obtenido en el paso 1 del ejemplo 11 y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol.

^{1}H-RMN (DMSO-D$_6$) δ: 1.86-1.88 (1H, m), 1.95-2.09 (4H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.56-3.63 (1H, br m), 4.06-4.15 (7H, m), 5.24-5.29 (1H, br m), 7.51-7.54 (3H, m), 7.58

(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.35 (1H, br s), 9.48 (1H, br s), 11.57 (1H, d, J = 2.4 Hz).

EM (m/z): 534 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 131

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol succinato

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-Dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol (25.8 g) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 se suspendió en 2-propanol (103 ml), y agua (12.9 ml) se añadió a la misma. Ácido succínico(5.56 g) se añadió a la mezcla, agua (12.9 ml) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La sustancia insoluble se recolectó por filtración mientras se lavaba con 2-propanol (150 ml), y se secó para dar el compuesto del título (30.1 g) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.50-1.58 (1H, m), 2.04-2.19 (2H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.37 (4H, s), 3.14-3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.88-3.94 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.05-4.11 (5H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s).

EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.

$[\alpha]_D^{20}$ -28.3 (c 1.00, DMSO)

Valor encontrado del análisis elemental: C, 53.62; H, 5.11; F, 8.27; N, 12.05; S, 4.58.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 1.

La tabla 3 muestra picos con una intensidad relativa de 35 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 1 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 3

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico No.	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.66	18.95	48	6	18.68	4.75	100
2	7.02	12.58	87	7	21.34	4.16	94
3	14.10	6.28	73	8	24.52	3.63	35
4	16.68	5.31	45	9	25.54	3.48	38
5	17.46	5.08	58	10	28.22	3.16	46

EJEMPLO 132

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-

trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol bencenosulfonato

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol (200.31 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido bencenosulfónico (57.89 mg) se añadió acetona anhidra 80% (1639 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente aproximadamente por 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (220.45 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.72-1.79 (1H, m), 2.26-2.47 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.58-3.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04-4.14 (5H. m), 4.26-4.42 (3H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.22 (1H, d, J= 4.0 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.98-9.17 (2H, m).

EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.

Valor encontrado del análisis elemental: C, 50.24; H, 5.06; F, 7.64; N, 10.57; S, 8.21.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 2.

La tabla 4 muestra picos con una intensidad relativa de 24 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 2 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 4

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	10.92	8.10	30	6	18.16	4.88	22
2	11.70	7.56	27	7	22.18	4.00	30
3	12.40	7.13	100	8	22.62	3.93	35
4	15.00	5.90	35	9	23.86	3.73	26
5	17.38	5.10	24	10	24.20	3.67	24

EJEMPLO 133

Maleato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol (300.14 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido maleico (63.66 mg) se añadió 2-propanol hidratado 80% (5455 µl), y la mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (304.38 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.71-1.79 (1H, m), 2.25-2.48 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.57-3.67 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04-4.14 (5H, m), 4.25-4.41 (3H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.15-5.27 (1H, m), 6.02 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, s), 9.05 (2H, br s).

EM (m/z): 575 $(M+H)^+$.

Valor encontrado del análisis elemental: C, 53.61; H, 4.81; F, 8.25; N, 12.15; S, 4.67.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 3.

La tabla 5 muestra picos con una intensidad relativa de 42 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 3 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 5

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.64	19.03	47	6	16.76	5.29	74
2	7.02	12.58	43	7	18.54	4.78	83
3	7.46	11.84	59	8	19.76	4.49	60
4	11.14	7.94	56	9	21.26	4.18	42
5	14.04	6.30	61	10	22.62	3.93	100

EJEMPLO 134

Fumarato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{metil[6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentan-1-ol

Al compuesto (200.38 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido fúmarico (42.50 mg) se añadió 2-propanol hidratado 80% (1638 µl), y la mezcla se agitó a 40°C durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (236.21 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.57-1.66 (1H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.97-4.01 (5H, m), 4.03-4.13 (5H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.82-4.91 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s).

EM (m/z):575 $(M+H)^+$.

Valor encontrado del análisis elemental: C, 48.52; H, 5.31; F, 7.63; N, 10.89; S, 4.27.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 4.

La tabla 6 muestra picos con una intensidad relativa de 51 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 4 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 6

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.80	18.39	73	6	17.62	5.03	100
2	7.94	11.13	92	7	18.14	4.89	71
3	9.66	9.15	99	8	20.46	4.34	59
4	11.56	7.65	67	9	21.36	4.16	53
5	14.56	6.08	73	10	24.46	3.64	51

EJEMPLO 135

Cristal de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (20.17 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 se añadieron 2-propanol (81 µl) y agua (323 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Los cristales obtenidos se recolectaron, y se secaron durante la noche a temperatura ambiente para dar el

compuesto del título (13.89 mg).

Valor encontrado del análisis elemental: C, 53.01; H, 5.26; F, 8.97; N, 12.49; S, 4.84.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 5.

La tabla 7 muestra picos con una intensidad relativa de 12 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 5 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 7

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7.14	12.37	100	6	23.40	3.80	15
2	8.76	10.09	14	7	24.40	3.65	12
3	12.26	7.21	38	8	24.86	3.58	12
4	14.30	6.19	25	9	25.34	3.51	16
5	17.52	5.06	16	10	25.90	3.44	13

EJEMPLO 136

Fumarato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (20.76 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido fumárico (4.150 mg) se añadió 2-propanol hidratado 80% (415 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (22.13 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.55-1.63 (1H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92-4.03 (7H, m), 4.06 (3H, s), 4.29-4.34 (1H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.57 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.62 (1H, s), 8.09 (2H, d, J = 8.0 Hz).

Valor encontrado del análisis elemental: C, 50.58; H, 4.91; F, 7.58; N, 10.89; S, 4.15.

EM (m/z): 605 $(M+H)^+$.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 6.

La tabla 8 muestra picos con una intensidad relativa de 20 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 6 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 8

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	8.06	10.96	100	6	18.56	4.78	22
2	12.22	7.24	58	7	20.08	4.42	22
3	12.52	7.06	39	8	23.48	3.79	23
4	15.14	5.85	20	9	24.28	3.66	24
5	17.54	5.05	23	10	25.00	3.56	23

EJEMPLO 137

Mucato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (20.10 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido múcico (7.421 mg) se añadió 2-propanol hidratado 80% (402 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (16.85 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.53-1.61 (1H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.92-4.03 (7H, m), 4.06 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.30-4.35 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.61 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.0 Hz).

EM (m/z): 605 $(M+H)^+$.

Valor encontrado del análisis elemental: C, 46.77; H, 5.19; F, 6.71; N, 9.62; S, 3.61.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 7.

La tabla 9 muestra picos con una intensidad relativa de 22 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 7 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 9

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	6.56	13.46	54	6	18.86	4.70	22
2	9.44	9.36	48	7	19.60	4.53	40
3	9.94	8.89	59	8	22.68	3.92	27
4	13.20	6.70	100	9	25.10	3.54	30
5	18.22	4.87	40	10	28.70	3.11	23

EJEMPLO 138

Adipato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (19.68 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 y ácido adípico (5.019 mg) se añadió 2-propanol hidratado 80% (394 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (19.75 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.44-1.53 (5H, m), 1.93-2.31 (7H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.76-3.86 (5H, m), 3.93-4.03 (5H, m), 4.05 (3H, s), 4.27-4.32 (1H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, br s), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz).

EM (m/z): 605 $(M+H)^+$.

valor encontrado del análisis elemental: C, 50.67; H, 5.93; F, 7.28; N, 10.33; S, 3.98.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 8.

La tabla 10 muestra picos con una intensidad relativa de 10 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 8 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 10

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5.88	15.02	100	6	13.70	6.46	48
2	6.20	14.24	30	7	15.66	5.65	22
3	9.18	9.63	11	8	17.82	4.97	10
4	10.34	8.55	15	9	18.48	4.80	13
5	12.50	7.08	11	10	22.16	4.01	17

EJEMPLO 139

Succinato de (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol

A (1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-dimetoxipiridazin-3-il)fenil]metil}amino)-2-{[2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoroetil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il](metil)amino}ciclopentan-1-ol (20.27 mg) obtenido de la misma manera que en el paso 1 del ejemplo 25 se añadió 2-propanol hidratado 80% (368 µl), 1 mol/l de solución acuosa de ácido succínico (81 µl) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. El sólido precipitado se recolectó, y se secó durante la noche a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (14.41 mg) como cristales.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6) δ: 1.50-1.58 (1H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.37 (4H, s), 3.13-3.23 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.86-4.03 (7H, m), 4.06 (3H, s), 4.29-4.34 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (2H, br s), 8.08 (2H, d, J = 8.0 Hz).

EM (m/z): 605 $(M+H)^+$.

$[\alpha]_D^{20}$ -43.6 (c 1.00, DMSO)

Valor encontrado del análisis elemental: C, 49.98; H, 5.30; F, 7.33; N, 10.73; S, 4.14.

La difracción de rayos X en polvo del cristal obtenido se muestra en la figura 9.

La tabla 11 muestra picos con una intensidad relativa de 26 o más cuando la intensidad máxima del pico es 100 en el patrón de difracción de la figura 9 de la difracción de rayos X en polvo (CuKα, λ=1.54 angstroms, velocidad de escaneo = 20°/min).

TABLA 11

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4.60	19.19	39	6	11.16	7.92	31
2	6.60	13.38	100	7	12.00	7.37	52
3	7.74	11.41	90	8	12.44	7.11	40
4	8.02	11.01	100	9	13.22	6.69	30
5	9.26	9.54	26	10	19.66	4.51	41

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

(inyección)

Se agita 1.5% en peso del compuesto del ejemplo en 10% en volumen de propilenglicol, luego se ajusta el volumen a un valor predeterminado con agua para inyección y se esteriliza la mezcla para dar una inyección.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

(cápsula dura)

Se mezclan 100 mg del compuesto del ejemplo en polvo, 128.7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1.3 mg de estearato de magnesio y se pasan a través de un tamiz de malla 60, y el polvo resultante se coloca en cápsulas de gelatina No. 3 de 250 mg para dar cápsulas.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

(tableta)

Se mezclan 100 mg del compuesto del ejemplo en polvo, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa y 1 mg de estearato de magnesio y se forman tabletas con una máquina para formar tabletas para dar 250 mg de tabletas por comprimido. Esta tableta se puede recubrir con azúcar de conformidad con sea necesario.

EJEMPLO EXPERIMENTAL

La actividad farmacológica del compuesto de la presente invención se confirmó mediante las siguientes pruebas.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 1

Evaluación de la actividad inhibidora de la unión entre menina y MLL

10 µl de la solución de reacción (Tris-HCl 50 mM (pH 7.5), NaCl 50 mM, Triton X-100 al 0.01%, albúmina de suero bovino al 0.01%, TCEP 3 mM) que contiene cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 130, Menina 1 nM (etiquetada con Flag, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.) y péptido MLL1 biotinilado 10 nM (1-46aa: Scrum Co., Ltd.) a una placa de 384 pozos y se

hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se prepararon 10 µl de una solución mixta (10 µg/ml cada una) de perlas de aceptor AlphaLISA Anti-FLAG (PerkinElmer Co., Ltd., AL112C) y perlas de donante AlphaScreen recubiertas de estreptavidina (PerkinElmer Co., Ltd., 6760002) se añadieron y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se midió la señal de fluorescencia de AlphaLISA (marca comercial registrada, PerkinElmer Co., Ltd.) usando un lector de placas (PerkinElmer Co., Ltd., EnVisionXcite). Basándose en las señales medidas, se calcularon las tasas de inhibición de la unión de los compuestos de los ejemplos 1 a 130 en cada concentración, y los datos obtenidos se analizaron con el software de análisis estadístico médico GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.) para obtener los valores de IC_{50}.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular

Se usó medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10% como medio de cultivo para cada célula (MV-4-11, células MOLM-13, células AML humanas, células K562, células CML humanas). Cada célula se adquirió en la Colección Americana Tipo Cultivo (ATCC). Después de diluir y preparar cada fármaco (compuesto de ejemplo) con Freedom EVO 150 (Tecan Trading AG) (proporción común de 2, 10 concentraciones de 10 mM o 5 mM a 20 µM o 10 µM), el fármaco se sembró a 40 nl/pozo utilizando Echo555 (Labcyte Inc.) en una placa de cultivo de tejidos de 384 pozos (#3712, Corning Inc.) (concentración final de 10 µM o 5 µM a 20 nM o 10 nM). La placa que contiene el fármaco preparado se almacenó a -30°C hasta su uso y se descongeló antes de su uso.

La suspensión de cada célula se preparó con medio de cultivo RPMI1640 de FBS al 10% para que fuera de 1000 células/ml (K562) o 10000 células/ml (MV-4-11, MOLM-13), y se sembró en la placa que contenía el fármaco (40 µl/pozo) (día 0). Las células se cultivaron durante 3 o 7 días adicionales. Se añadió reactivo de medición de ATP (CellTiter-Glo (marca registrada, Promega Corporation) ensayo 2.0, número de modelo G9242, Promega Corporation) a cada pozo a 10 µl/pozo, el día de la adición del fármaco (día 0) y 3 días (día 3) o 7 días (día 7) después de la adición del fármaco. Después de colocar una pegatina negra en la superficie inferior, la mezcla se agitó usando una máquina de desaireación mezcladora de microplacas (nombre del modelo, Weltornado FK-62, Sakaki Dengyo Co., Ltd.) (condiciones de agitación, revolución 9, rotación 7, tiempo 12). La luminiscencia (cps) se midió usando un detector de luminiscencia de un lector de microplacas (nombre de modelo EnVision 2102-0010, PerkinElmer Co., Ltd.) (N=4).

Como un índice de la actividad inhibidora del crecimiento celular, se calculó la concentración (GI_{50}) que suprime el crecimiento celular en un 50% usando EXCEL2010 (Microsoft Corporation). El crecimiento celular del grupo al que se le añadió el fármaco desde el día 0 al día 3 o el día 7 se calculó como T/C%, cuando el crecimiento celular del grupo sin fármaco se consideró

como 100%. El GI_{50} se calculó mediante la función de CRECIMIENTO (regresión exponencial) usando dos concentraciones intercalando la concentración (T/C% = 50%) que suprime el crecimiento celular en un 50% y el T/C%.

Los resultados de los ejemplos experimentales 1 y 2 se muestran en la tabla 12-1 a la tabla 12-4.

TABLA 12-1

Ej. No.	IC_{50} de células libres (nM)	GI_{50} (μM) Día 3			GI_{50} (μM) Día 7		
		K562	MV4;11	MOLM-13	K562	MV4;11	MOLM-13
1	493.7	5.09	1.79	NT	NT	NT	NT
2	12.8	2.81	0.330	NT	NT	NT	NT
3	81.8	3.78	0.748	NT	NT	NT	NT
4	172.4	4.37	1.32	NT	NT	NT	NT
5	855.5	>10.0	3.12	NT	NT	NT	NT
6	81.9	>10.0	0.679	NT	6.89	0.439	1.10
7	150.7	1.67	1.36	1.69	0.95	0.908	1.82
8	8.8	2.73	0.408	0.87	1.44	0.201	0.592
9	22.2	2.95	0.585	1.61	NT	NT	NT
10	199.0	>10.0	>10.0	>10.0	NT	NT	NT
11	63.9	6.66	1.30	3.28	3.82	0.711	1.19
12	33.8	6.72	0.702	2.72	NT	NT	NT
13	7.6	2.16	0.273	1.01	NT	NT	NT
14	27.4	2.23	0.655	1.48	NT	NT	NT
15A	21.6	>10.0	0.269	4.41	NT	NT	NT
15B	402.8	5.42	1.88	3.15	NT	NT	NT
16	1868.0	7.43	5.18	6.04	NT	NT	NT
17A	2262.0	8.66	2.25	3.29	5.27	1.58	3.35
17B	13.3	>10.0	0.170	5.00	7.25	0.118	0.310
18A	10.3	5.70	0.260	2.83	5.01	0.131	0.448
18B	182.2	5.18	2.16	3.08	4.71	1.47	3.97
19A	33.5	5.51	0.489	3.20	5.39	0.295	0.906
19B	1814.0	5.45	3.18	4.03	5.41	2.60	5.75
20A	3.9	5.73	0.367	2.90	2.86	0.177	0.352
20B	16.4	9.03	0.331	4.02	4.65	0.226	0.379
21	7.0	5.75	0.304	4.50	9.60	0.173	0.509
22	3.8	1.37	0.189	0.675	0.925	0.0971	0.262
23	2.8	1.55	0.106	0.594	0.586	0.0584	0.155
24	4.1	3.23	0.0609	0.873	2.57	0.0302	0.104
25	1.0	>5.00	0.0253	0.224	3.47	0.0180	0.0400
26	3.8	2.74	0.121	1.39	1.93	0.0715	0.249

TABLA 12-2

27	1.3	3.37	0.0152	0.139	2.10	0.0123	0.0313
28	1163.0	6.31	5.34	NT	NT	NT	NT
29	463.6	>10.0	1.26	NT	7.77	1.07	1.66
30	44.6	2.34	0.867	NT	NT	NT	NT
31	46.4	>10.0	1.29	NT	NT	NT	NT
32	94.9	5.59	2.43	NT	NT	NT	NT
33	2419.0	6.44	5.22	4.82	NT	NT	NT
34	412.7	4.49	0.420	0.718	2.77	0.106	0.444
35	1222.0	6.97	4.34	5.72	NT	NT	NT
36	636.0	>10.0	3.13	3.14	NT	NT	NT
37	700.8	>10.0	5.21	7.21	NT	NT	NT
38	1850.0	>10.0	6.09	>10.0	NT	NT	NT
39	2067.0	>10.0	8.14	>10.0	NT	NT	NT
40	265.5	5.53	2.62	4.54	4.16	2.16	4.33
41	471.6	2.67	2.46	2.54	NT	NT	NT
42	104.8	5.09	1.43	3.11	2.87	1.14	1.96
43	76.2	3.02	1.18	2.41	1.72	0.877	1.74
44	335.2	2.75	1.89	2.73	1.91	1.53	2.93
45	33.3	3.27	0.865	1.78	2.00	0.701	1.40
46	39.4	6.42	0.490	2.69	NT	NT	NT
47	97.2	6.20	0.704	2.22	NT	NT	NT
48	1417.0	3.45	1.77	2.21	NT	NT	NT
49	24.0	9.74	0.598	2.52	3.18	0.490	1.13
50	9.7	5.69	0.200	2.53	3.29	0.0812	0.330
51	10.1	3.20	0.137	1.24	2.06	0.0621	0.259
52	612.0	5.93	2.39	3.37	NT	NT	NT
53	17.7	NT	NT	NT	0.908	0.395	0.826
54	1.0	3.13	0.0669	1.33	2.18	0.0279	0.0579
55	9.8	1.90	0.149	0.614	1.32	0.0895	0.221
56	43.6	1.26	0.769	1.02	0.809	0.468	1.07
57	61.2	6.30	1.16	2.14	3.03	0.689	1.56
58	15.2	1.03	0.399	0.804	0.493	0.230	0.485
59	33.0	1.75	0.894	1.22	1.05	0.451	1.13
60	2.4	3.40	0.0776	0.614	2.39	0.0325	0.0807
61	1.9	6.25	0.110	0.974	5.74	0.0472	0.129

TABLA 12-3

62	2.0	2.69	0.113	1.06	2.59	0.0666	0.199
63	19.9	2.55	0.682	1.88	1.48	0.445	1.21
64	2.2	2.18	0.0563	0.358	1.67	0.0355	0.0933
65	2.5	2.85	0.0882	1.46	2.64	0.0557	0.143
66	6.7	1.61	0.286	0.978	0.865	0.177	0.540
67	2.1	4.00	0.0676	1.42	2.36	0.0440	0.130
68	1.7	4.93	0.0462	1.93	2.85	0.0207	0.0882
69	2.8	1.53	0.0382	0.630	1.41	0.0233	0.0637
70	3.8	2.57	0.0673	0.948	2.53	0.0351	0.111
71	0.6	2.80	0.285	0.964	1.77	0.157	0.469
72	10.7	NT	NT	NT	1.00	0.230	0.519
73	6.5	NT	NT	NT	0.723	<0.0195	0.0389

74	6.5	NT	NT	NT	2.55	0.0455	0.122
75	17.2	NT	NT	NT	1.47	0.0571	0.194
76	8.6	4.80	0.183	1.70	2.70	0.0963	0.268
77	10.4	2.60	0.350	1.17	1.62	0.160	0.501
78	8.5	3.53	0.219	1.72	1.99	0.114	0.378
79	3.5	4.34	0.313	1.64	2.12	0.173	0.482
80	15.4	2.79	0.434	1.88	2.16	0.246	0.705
81	6.1	2.22	0.0544	0.569	1.61	0.0246	0.0943
82	22.8	1.41	0.112	0.521	1.33	0.0505	0.177
83	4.9	2.38	0.345	1.45	1.52	0.179	0.646
84	2.7	5.28	0.0235	0.652	3.39	<0.0195	0.0455
85	4.0	2.04	0.137	0.742	0.921	0.0749	0.240
86	20.9	3.97	0.608	1.78	1.96	0.372	0.949
87	6.6	1.76	0.165	0.803	1.23	0.114	0.423
88	27.8	2.01	0.446	1.48	1.76	0.327	1.01
89	5.6	>10.0	0.0761	7.18	>10.0	0.0467	0.185
90	1.2	0.750	<0.0195	0.324	0.636	<0.0195	0.0364
91	1.3	0.769	<0.0195	0.206	0.542	<0.0195	0.0526
92	1.5	3.48	0.0891	0.826	2.79	0.0493	0.120
93	1.6	1.38	0.0552	0.659	1.41	0.0357	0.107
94	2.1	5.04	0.143	1.54	2.82	0.0751	0.227
95	1.2	5.08	0.0454	1.10	1.78	0.0239	0.0668
96	2.7	3.04	0.126	0.268	2.61	0.158	0.281

TABLA 12-4

97	3.9	3.21	0.295	0.852	2.46	0.187	0.285
98	1.9	5.57	0.109	0.411	2.10	0.0628	0.105
99	1.1	3.80	0.0626	0.187	1.84	0.0365	0.0562
100	2.5	>10.0	0.0236	0.137	5.94	<0.0195	0.0598
101	2.7	2.76	0.0563	0.216	2.03	0.0502	0.132
102	2.7	>10.0	0.0393	0.258	>10.0	0.0271	0.0742
103	1.4	>10.0	0.028	0.13	8.00	0.032	0.073
104	6.3	>5.00	0.097	0.70	>5.00	0.066	0.187
105	8.0	>5.00	0.156	1.63	3.37	0.129	0.285
106	0.7	NT	NT	NT	0.435	0.0248	0.0597
107	1.3	NT	NT	NT	4.91	0.0270	0.0647
108	1.3	NT	NT	NT	>5.00	0.0234	0.0622
109	0.7	NT	NT	NT	>5.00	0.0133	0.0312
110	2.1	NT	NT	NT	1.60	0.0763	0.253
111	42.3	NT	NT	NT	1.20	0.634	0.751
112	0.8	NT	NT	NT	2.56	0.0265	0.995
113	29.2	NT	NT	NT	1.66	0.0997	1.15
114	1.5	NT	NT	NT	1.94	0.0440	0.143
115	10.9	NT	NT	NT	>5.00	0.222	0.974
116	1.0	NT	NT	NT	1.00	0.0133	0.0592
117	1.4	NT	NT	NT	1.56	0.0468	0.184
118	1.0	NT	NT	NT	2.70	0.0254	0.127
119	0.7	NT	NT	NT	0.859	0.0157	0.0637
120	5.8	NT	NT	NT	2.16	0.225	0.729
121	0.8	NT	NT	NT	0.894	0.0381	0.0495

122	1.7	NT	NT	NT	2.27	0.232	0.236
123	0.6	NT	NT	NT	1.69	0.0223	0.0284
124	182.1	NT	NT	NT	4.82	0.624	0.922
125	1.5	NT	NT	NT	3.75	0.0769	0.154
126	7.5	>10.0	0.257	5.03	8.84	0.137	0.396
127	1.6	7.14	0.169	2.15	4.26	0.092	0.242
128A	18.4	NT	NT	NT	>5.00	0.728	1.451
128B	6.6	NT	NT	NT	>5.00	0.201	0.501
129	5.5	5.21	0.0968	1.25	2.74	0.0378	0.104
130	6.5	1.90	0.241	0.894	NT	NT	NT

NT: No probado.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-1

Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de células MV-4-11

Se trasplantaron células MV-4-11 por vía subcutánea al abdomen derecho de ratones hembra FOX CHASE SCID CB17/Icr-scid/scidJcl en una proporción de 1 x 10^7 células/cabeza, y después de 17 días, los ratones se agruparon en 6 animales. por cada grupo, basado en el volumen tumoral estimado (eje mayor × eje menor × eje menor/2). Las células MV-4-11 se adquirieron de ATCC. Los ratones hembra FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJcl se adquirieron de Claire Japan. A partir del día después del agrupamiento, el compuesto del ejemplo 26 se administró por vía oral en un programa de una vez al día durante 17 días todos los días (qd x 17), en un ajuste de dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día. El compuesto se administró como una suspensión en metilcelulosa (MC) al 0.5%. Para el grupo sin compuesto, se administró MC al 0.5% como un solvente. El volumen tumoral individual estimado se midió desde el día de la agrupación hasta 34 días después del trasplante (fecha de finalización de la prueba).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-2

Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de células MV-4-11

Se trasplantaron células MV-4-11 por vía subcutánea al abdomen derecho de ratones hembra FOX CHASE SCID CB17/Icr-scid/scidJcl en una proporción de 1 x 10^7 células/cabeza, y después de 17 días, los ratones se agruparon en 6 animales. por cada grupo, basado en el volumen tumoral estimado (eje mayor × eje menor × eje menor/2). Las células MV-4-11 se adquirieron de ATCC. Los ratones hembra FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJcl se adquirieron de Claire Japan. Desde el día de la agrupación, el compuesto del ejemplo 25 o 27 se administró por vía oral en un

horario de una vez al día durante 18 días todos los días (qd × 18), en un ajuste de dosis de 12,5, 25, 50 o 100 mg/kg/día. El compuesto se administró como una suspensión en MC al 0.5%. Para el grupo sin compuesto, se administró MC al 0.5% como un solvente. El volumen tumoral individual estimado se midió desde el día de la agrupación hasta 34 días después del trasplante (fecha de finalización de la prueba).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-3

Evaluación MV-4-11célula de la actividad antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de células MV-4-11

Se trasplantaron células MV-4-11 por vía subcutánea al abdomen derecho de ratones hembra FOX CHASE SCID CB17/Icr-scid/scidJcl en una proporción de 1 x 10^7 células/cabeza, y después de 14 días, los ratones se agruparon en 6 animales. por cada grupo, basado en el volumen tumoral estimado (eje mayor × eje menor × eje menor/2). Las células MV-4-11 se adquirieron de ATCC. Los ratones hembra FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJcl se adquirieron de Claire Japan. Desde el día después de la agrupación, el compuesto del ejemplo 68, 25 o 27 se administró por vía oral en un horario de una vez al día durante 17 días todos los días (qd × 17), en un ajuste de dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día. El compuesto se administró como una suspensión en MC al 0.5%. Para el grupo sin compuesto, se administró MC al 0.5% como un solvente. El volumen tumoral individual estimado se midió desde el día de la agrupación hasta 31 días después del trasplante (fecha de finalización de la prueba).

EJEMPLO EXPERIMENTAL 3-4

Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo de trasplante subcutáneo de células MV-4-11

Se trasplantaron células MV-4-11 por vía subcutánea al abdomen derecho de ratones hembra FOX CHASE SCID CB17/Icr-scid/scidJcl en una proporción de 1 x 10^7 células/cabeza, y después de 15 días, los ratones se agruparon en 6 animales. por cada grupo, basado en el volumen tumoral estimado (eje mayor × eje menor × eje menor/2). Las células MV-4-11 se adquirieron de ATCC. Los ratones hembra FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJcl se adquirieron de Claire Japan. Desde el día después de la agrupación, el compuesto del ejemplo 60 o 67 se administró por vía oral en un programa de una vez al día durante 16 días todos los días (qd x 16), en un ajuste de dosis de 25, 50 o 100 mg/kg/día. El compuesto se administró como una suspensión en MC al 0.5%. Para el grupo sin compuesto, se administró MC al 0.5% como un solvente. El volumen tumoral individual estimado se midió desde el día de la agrupación hasta 32 días después del trasplante (fecha de

finalización de la prueba).

Las actividades antitumorales en el modelo de trasplante subcutáneo de células MV4: 11 en los ejemplos experimentales 3-1 a 3-4 se calcularon mediante la siguiente fórmula en la fecha final de cada ensayo.

Tasa de inhibición del crecimiento tumoral% = (1-TVCt/TVCc) x 100

TVC = (volumen del tumor individual en la fecha de finalización de la prueba) - (volumen del tumor individual en la fecha de agrupación)

TVCt: Valor medio de TVC del grupo de administración del compuesto

TVCc: Valor medio de TVC del grupo libre de compuestos

Los resultados de los ejemplos experimentales 3-1 a 3-4 se muestran en la tabla 13.

TABLA 13

Exp. Ej.	Ej. No.	Administración Programa	Dosis	Volumen estimado del tumor (Fecha final de la prueba)			Crecimiento del tumor Tasa de inhibición
			mg/kg/día	Media	±	S.E.	(%)
3-1	0.5% MC	qdx17	-	1137	±	114	
		qdx17	25	250	±	12	78.0
	Ex.26	qdx17	50	0	±	0	100
		qdx17	100	0	±	0	100
3-2	0.5% MC	qdx18	-	1383	±	44	
		qdx18	12.5	926	±	86	33.0
	Ex.25	qdx18	25	250	±	38	81.9
		qdx18	50	0	±	0	100
		qdx18	100	0	±	0	100
		qdx18	25	335	±	42	75.8
	Ex.27	qdx18	50	30	±	8	97.8
		qdx18	100	0	±	0	100
3-3	0.5% MC	qdx17	-	971	±	21	
		qdx17	25	1151	±	142	0
	Ex.68	qdx17	50	559	±	104	42
		qdx17	100	31	±	23	97
		qdx17	25	712	±	82	27
	Ex.22	qdx17	50	9	±	4	99
		qdx17	100	0	±	0	100
		qdx17	25	616	±	86	37
	Ex.23	qdx17	50	31	±	10	97
		qdx17	100	0	±	0	100
3-4	0.5% MC	qdx16	-	982	±	103	
		qdx16	25	558	±	79	43
	Ex.60	qdx16	50	25	±	11	97
		qdx16	100	0	±	0	100
		qdx16	25	896	±	56	9
	Ex.67	qdx16	50	381	±	59	61
		qdx16	100	0	±	0	100

EJEMPLO EXPERIMENTAL 4

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular (mutante NPM1)

Se utilizó medio MEM-alfa suplementado con FBS al 20% como medio de cultivo para células de AML humanas, células OCI-AML3. Las células se adquirieron de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ). Después de diluir y preparar cada fármaco (cada compuesto de ejemplo que se muestra en la tabla 14) con Freedom EVO 150 (Tecan Trading AG) (proporción común de 4, 10 concentraciones de 10 mM a 38 nM), el fármaco se sembró a 40 nl/pozo usando Echo555 (Labcyte Inc.) en una placa de cultivo de tejidos de 384 pozos (#3712, Corning Inc.) (concentración final de 10 µM a 0.038 nM). La placa que contiene el fármaco preparada se almacenó a -30°C hasta su uso y se descongeló antes de su uso.

La suspensión de las células se preparó con medio de cultivo RPMI1640 de FBS al 10% para que fuera de 50000 células/ml, y se sembró en la placa que contenía el fármaco (40 µl/pozo) (día 0). Las células se cultivaron durante 7 días adicionales. Se añadió reactivo de medición de ATP (CellTiter-Glo (marca registrada, Promega Corporation) ensayo 2.0, número de modelo G9242, Promega Corporation) a cada pozo a 10 µl/pozo, el día de la adición del fármaco (día 0) y 7 días (día 7) después de la adición del fármaco. Después de colocar una pegatina negra en la superficie inferior, la mezcla se agitó usando una máquina de desaireación mezcladora de microplacas (nombre del modelo, Weltornado FK-62, Sakaki Dengyo Co., Ltd.) (condiciones de agitación, revolución 9, rotación 7, tiempo 12). La luminiscencia (cps) se midió usando un detector de luminiscencia de un lector de microplacas (nombre de modelo EnVision 2104-0010, PerkinElmer Co., Ltd.) (N=4).

Como un índice de la actividad inhibidora del crecimiento celular, se calculó la concentración (GI_{50}) que suprime el crecimiento celular en un 50% usando EXCEL2010 (Microsoft Corporation). El crecimiento celular del grupo al que se le añadió el fármaco desde el día 0 al día 7 se calculó como %T/C, cuando el crecimiento celular del grupo sin fármaco se consideró como 100%. El GI_{50} se calculó mediante la función de CRECIMIENTO (regresión exponencial) usando dos concentraciones intercalando la concentración (T/C% = 50%) que suprime el crecimiento celular en un 50% y el T/C%.

Los resultados del ejemplo experimental 4 se muestran en la tabla 14.

TABLA 14

Ej. No.	GI_{50} (nM) Día 7
22	217
25	39
27	24
116	46

119	33

EJEMPLO EXPERIMENTAL 5

Evaluación de la actividad inductora de diferenciación

El gen de fusión MLL-AF9 humano se introdujo en células mononucleares positivas para cKit aisladas del mieloide de ratón C57BL6, mediante infección por retrovirus. Las células de tipo AML que sobreexpresan MLL-AF9 (células MA9) que adquirieron una capacidad de crecimiento anormal se establecieron mediante el cultivo líquido de las células después de la infección por el virus durante un largo período de tiempo. Se usó medio libre de suero (GlutaMax, P/S, medio Stem Pro-34 que contenía 10 ng/ml de mIL-3, 50 ng/ml de mSCF y 10 ng/ml de oncostatina M humana) como medio de cultivo.

La suspensión de las células se preparó con el medio de cultivo para ser 12500 células/ml, y se sembró en una placa de cultivo de tejidos de 6 pozos a 2 ml/pozo, y luego un fármaco (compuesto del ejemplo 25, 27, 26 o 22) a la misma a diversas concentraciones (5 nM o 20 nM para los compuestos de los ejemplos 25 y 27, 150 nM o 300 nM para el compuesto del ejemplo 26 y 50 nM o 100 nM para el compuesto del ejemplo 22) (2 µl/pozo) (día 0). Para el grupo de control, se le añadió DMSO a una concentración final del 0.1% (2 µl/pozo) (día 0). Después de cultivar durante 7 días (día 7), las células se recolectaron y se bloquearon con FBS al 5%/PBS que contenía 10% de Bloque BD Fc (BD) de ratón durante 10 minutos a temperatura ambiente, y luego con cualquiera de varios anticuerpos (Gr-1 -FITC o CD117 (cKit)-APC: Se añadió Biolegend) a la misma a una concentración final de 0.4 µg/muestra, y la mezcla se hizo reaccionar en hielo durante 30 minutos. A continuación, se añadió colorante de tinción de células muertas DAPI (0.2 mg/ml) para que fuera 1 µl/muestra, y la reacción se llevó a cabo en hielo durante 2 minutos adicionales bajo sombra. Luego, se midió el nivel de expresión de cada antígeno de superficie de las células mediante un citómetro de flujo NovoCyte (LMS). Los datos obtenidos se analizaron mediante el software FlowJo (Becton Dickinson) y se graficaron las tasas de cada célula que expresaba el antígeno de superficie en las células vivas, excluidas las células muertas.

Los resultados del ejemplo experimental 5 se muestran en la figura 10 y la figura 11.

La figura 10 es un gráfico que muestra la velocidad de las células que expresan el antígeno de diferenciación de células mieloides Gr-1 en células vivas después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 25, 27, 26 o 22 durante 7 días. El eje vertical indica el porcentaje de células que expresan el antígeno de diferenciación de células mieloides Gr-1 en células vivas, y el eje horizontal indica cada compuesto y concentración (nM) del mismo. Dado que cada compuesto aumentó la tasa de células positivas para Gr-1 en comparación con el grupo de control, se demostró que estos compuestos tienen una acción inductora de la diferenciación de las células MA9.

La figura 11 es un gráfico que muestra la tasa de células que expresan cKit en células vivas después del tratamiento con el compuesto del ejemplo 25, 27, 26 o 22 durante 7 días. El eje vertical indica el porcentaje de células que expresan cKit en células vivas, y el eje horizontal indica cada compuesto y concentración (nM) del mismo. Cada compuesto redujo la tasa de células positivas para cKit en comparación con el grupo de control. cKit está involucrado en el control de la supervivencia/diferenciación/crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas, y se expresa particularmente altamente en células progenitoras hematopoyéticas inmaduras en células mieloides. Como se desprende claramente de los resultados de la figura 10 y la figura 11, se demostró que estos compuestos inducen la diferenciación de las células MA9 y reducen la tasa de células progenitoras hematopoyéticas.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 6

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular mediante el uso combinado de 2 fármacos

Se utilizó medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10% como medio de cultivo para células MOLM-13. Las células se adquirieron de la Colección Americana de Cultivo Tipo (ATCC). La suspensión de células MOLM-13 se preparó con medio de cultivo RPMI1640 de FBS al 10% para obtener 25000 células/ml y se sembró (50 µl/pozo) en una placa de 96 pozos (día 0). Las soluciones del compuesto del ejemplo 25 y cualquiera de varios otros fármacos (AraC (citarabina), 5Aza (Azacitidina) o Venetoclax) se prepararon usando una solución de cultivo (el compuesto del ejemplo 25: proporción común de 4, 5 concentraciones de la concentración final concentración de 2500 nM, AraC: relación común de 2, 3 concentraciones de la concentración final de 200 nM, 5Aza: relación común de 2, 3 concentraciones de la concentración final de 10000 nM, Venetoclax: relación común de 2, 3 concentraciones de la concentración final de 156 nM), y cada solución se añadió a cada pozo a razón de 25 µl/pozo, y la mezcla se cultivó durante 7 días adicionales. El día de la adición del fármaco (día 0) y 7 días después de la adición del fármaco (día 7), se añadió reactivo de medición de ATP (CellTiter-Glo (marca registrada, Promega Corporation) ensayo 2.0, número de modelo G9242, Promega Corporation) a cada pozo a 50 µl/pozo. Después de agitar con un mezclador de placas durante 2 minutos, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos o más. Luego, se midió el nivel de luminiscencia de cada pozo con un lector de placas (N = 4, nombre del modelo EnVision 2104 Multilabel Reader, PerkinElmer Co., Ltd.).

El crecimiento celular (%) del grupo de tratamiento del compuesto del ejemplo 25 solo y el grupo de tratamiento del compuesto del ejemplo 25 y el otro fármaco, cuando el crecimiento celular del grupo libre de fármaco se consideró como 100%, desde el día 0 al día 7, se graficaron para cada fármaco utilizando EXCEL 2010 (Microsoft Corporation).

La figura 12 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y 5Aza sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular de AML humana MOLM-13. El eje vertical indica el crecimiento celular (%) y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (2.5 μM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (5 μM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + 5Aza (10 μM). La barra de error indica SD.

La figura 13 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y AraC sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular MOLM-13 de AML humana. El eje vertical indica el crecimiento celular (%) y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (25 nM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (50 nM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + AraC (100 nM). La barra de error indica SD.

La figura 14 es un gráfico que muestra los efectos del efecto combinado del compuesto del ejemplo 25 y Venetoclax sobre el crecimiento in vitro de células de la línea celular de AML humana MOLM-13. El eje vertical indica el crecimiento celular y el eje horizontal indica la concentración (nM) del compuesto del ejemplo 25. El símbolo del círculo negro indica el compuesto del ejemplo 25 solo, el símbolo del triángulo negro indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (39 nM), el símbolo del cuadrado negro indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (78 nM) y el símbolo x indica el compuesto del ejemplo 25 + Venetoclax (156 nM). La barra de error indica SD.

Como resulta evidente a partir de estos resultados, se demostró que el uso combinado del compuesto del ejemplo 25 y cualquiera de los diversos fármacos potenciaba el efecto inhibidor del crecimiento de las células AML.

EJEMPLO EXPERIMENTAL 7

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular

Como un medio de cultivo para cada célula, medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10% (células MOLM-13 (células AML humanas)) o medio IMDM suplementado con FBS al 10% (células K562 (células CML humanas), células MV-4-11 (células de AML humanas)).

La suspensión de cada célula se preparó con cada medio de cultivo de manera que fuera 25000 células/ml (K562, MOLM-13) o 50000 células/ml (MV-4-11), y se sembró en una placa de 96 pozos (50 µl/pozo) (día 0). Una solución de cada concentración (MV-4-11 y MOLM-13: relación común de 3, 9 concentraciones de la concentración final de 1 µM, K562: relación común de 3, 9 concentraciones de la concentración final de 10 µM) de un fármaco (el compuesto del ejemplo 131) o un medio de crecimiento que contenía DMSO al 0.2% se añadió a cada pozo a 50 µl/pozo, y las células se cultivaron durante 7 días adicionales. El día de la adición del fármaco (día 0) y 7 días después de la adición del fármaco (día 7), se añadió reactivo de medición de ATP (CellTiter-Glo (marca registrada, Promega Corporation) ensayo 2.0, número de modelo G9242, Promega Corporation) a cada pozo a 100 µl/pozo. Después de agitar con un mezclador de placas durante 2 minutos, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos o más. Luego, se midió el nivel de luminiscencia de cada pozo con un lector de placas (N = 6, nombre del modelo EnVision 2104 Multilabel Reader, PerkinElmer Co., Ltd.).

Como un índice de la actividad inhibidora del crecimiento celular, se calculó la concentración (GI_{50}) que suprime el crecimiento celular en un 50% usando EXCEL2010 (Microsoft Corporation). El crecimiento celular del grupo al que se le añadió fármaco desde el día 0 al día 7 se calculó como % T/C, cuando el crecimiento celular del grupo sin fármaco (grupo DMSO) se consideró como el 100%. La concentración (% T/C = 50%) que suprime el crecimiento celular en un 50% se calculó como GI_{50} mediante el modelo Sigmoid Emax. Cuando el análisis mediante el modelo Sigmoid Emax no convergió (células K562), se calculó el GI_{50} mediante regresión lineal utilizando las viabilidades celulares en dos concentraciones intercaladas al 50%. El GI_{50} del compuesto del ejemplo 131 en esta prueba fue 197 nM en células MV-4-11, 10.1 nM en células MOLM-13 y 9110 nM en células K562.

Aplicabilidad industrial

Dado que el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención exhibe una acción inhibidora sobre la interacción entre menina y una proteína MLL, puede usarse para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dependientes de la interacción entre menina y una proteína MLL. Específicamente, el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

de la presente invención es útil para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer o diabetes, preferiblemente síndrome mielodisplásico, cáncer de sangre, cáncer de próstata, cáncer de mama, hepatoma o glioma pediátrico, más preferiblemente leucemia.