

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 576**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2020** **PCT/IB2020/061248**
87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2021** **WO21105960**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2020** **E 20828308 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 4065575**

54 Título: **Compuestos tricíclicos sustituidos**

30 Prioridad:

29.11.2019 IN 201921049157
17.08.2020 IN 202021035414

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
16.10.2024

73 Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway, Santacruz (East) Maharashtra
Mumbai 400 055, IN

72 Inventor/es:

SETHI, SACHIN;
NAIR, PRATHAP, SREEDHARAN;
SHUKLA, MANOJKUMAR, RAMPRASAD;
SINDKHEDKAR, MILIND, DATTATRAYA;
PALLE, VENKATA, P.;
KAMBOJ, RAJENDER, KUMAR;
PHUKAN, SAMIRON;
PATIL, PRADEEP, RANGRAO;
KAKADE, GANESH;
KHEDKAR, NILESH, RAGHUNATH;
DUBE, DAGADU;
TAMBE, VIKAS, SITARAM;
BALGUDE, SUDHAKAR, MARUTI y
WAGH, PRADIP, BALU

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 982 576 T3

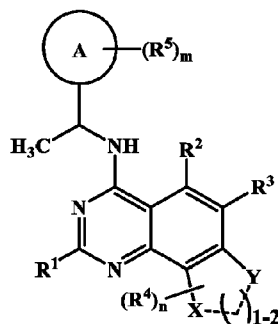
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos sustituidos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado, su composición farmacéutica, método de preparación del compuesto, su uso como inhibidor de SOS1 y su utilidad terapéutica en diversos estados patológicos.

15 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de patente provisionales indias n.ºs IN 201921049157, presentada el 29 de noviembre de 2019, e IN 202021035414, presentada el 17 de agosto de 2020.

20 **Antecedentes de la invención**

Múltiples rutas de señalización controlan el inicio, progresión, dispersión, metástasis, evasión inmunitaria del cáncer. Las rutas de señalización clave incluyen la ruta de RTK/RAS, ruta de PI3K, ruta de Wnt, ruta de Myc y la ruta del ciclo celular (Francisco Sanchez-Vega *et al.*, Cell, 2018, 173(2):321-337.e10). Las proteínas de la familia de RAS (KRAS, HRAS y NRA y sus mutantes respectivos) son pequeñas GTPasas que existen en células en estados o bien unido a GTP (inactivo) o bien unido a GDP (activo) (Siqui Li *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 2018, 18(12):767-777). La actividad de las proteínas RAS se modula mediante proteínas conocidas como proteínas de activación de GTPasa (GAP) o factores de intercambio de nucleótido de guanina (GEF). Las proteínas GAP pertenecientes a la familia de RAS incluyen miembros tales como NF1, TSC2, IQGAP1, etc., que activan la función GTPasa de las proteínas RAS y, por tanto, terminan la señalización catalizando la hidrólisis de GTP para dar GDP. En cambio, las GEF de la familia de RAS incluyen proteínas tales como SOS1, SOS2, RASGRP, RASGRF2, etc., que activan las proteínas RAS mediante intercambio de GTP por GDP (Johannes L. Bos *et al.*, Cell, 2007, 129(5):865-77).

Ras-GTP se une a proteínas efectoras tales como Raf y PI3K, lo que a su vez conduce a la activación de las rutas de señalización de RAF-MEK-ERK (MAPK) y PI3K-mTOR-AKT (PI3K) (Suzanne Schubert *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 2007, 7(4):295-308). La activación de una o más de estas rutas de señalización celular conduce al inicio y mantenimiento del fenotipo oncogénico que implica proliferación celular potenciada, supervivencia celular aumentada, metabolismo alterado, angiogénesis, potencial migratorio y evasión inmunitaria, conduciendo finalmente al establecimiento y metástasis de cánceres (Yousef Ahmed Fouad *et al.*, Am. J. Cancer Res., 2017, 1; 7(5):1016-1036; Douglas Hanahan *et al.*, Cell, 2011, 4; 144(5):646-74). Las proteínas RAS experimentan mutaciones puntuales en varios residuos de aminoácido, siendo los puntos calientes clave las posiciones G12, G13 y Q61. Estas mutaciones hacen que las proteínas RAS se activen de manera constitutiva dado que las proteínas están de manera predominante en la forma activa unida a GTP (Ian A. Prior *et al.*, Cancer Res. 2012, 15; 72(10): 2457-2467; Adrienne D. Cox, *et al.*, Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13(11):828-51). La interacción de proteínas RAS con GEF tales como hijo de Sevenless 1 (SOS1) desempeña un papel crucial en la retransmisión de las señales a efectores aguas abajo. La proteína SOS1 alberga varios dominios tales como el dominio de homología de Dbl (DH), un dominio de homología de Pleckstrin (PH), un motivo de intercambio de RAS (REM), dominio de homología de CDC25 y un dominio rico en prolina C-terminal (PxxP) (Pradeep Bandaru *et al.*, Cold Spring Harb Perspect Med., 2019, 1;9(2). pii: a031534). Se ha mostrado que SOS1 tiene un sitio catalítico así como un sitio alostérico. El sitio catalítico se une preferiblemente a RAS-GDP mientras que RAS-GTP se une con el sitio alostérico con mejor afinidad que RAS-GDP (S. Mariana Margarit *et al.*, Cell, 2003, 7; 112(5):685-95; Hao-Hsuan Jeng *et al.*, Nat. Commun., 2012; 3:1168). Además, la unión de KRAS oncogénico a SOS1 fomenta la activación de HRAS y NRAS de tipo natural (Hao-Hsuan Jeng *et al.*, Nat. Commun., 2012; 3:1168). La función catalítica (intercambio de nucleótido de guanina) de SOS1 es crítica para la actividad oncogénica de KRAS en células cancerosas (You X *et al.*, Blood. 2018, 13; 132(24):2575-2579; Erin Sheffels *et al.*, Sci Signal. 2018, 4; 11(546).

pii: eaar8371). SOS1 desempeña un papel clave en la transmisión de señales tras la activación celular mediante tirosina cinasas receptoras (RTK) (Frank McCormick *et al.*, Nature, 1993, 6; 363(6424):45-51; Stephane Pierre *et al.*, Biochem Pharmacol. 2011, 1; 82(9):1049-56). Adicionalmente, los receptores en linfocitos (receptor de células B y células T) (Mateusz Poltorak *et al.*, Eur J Immunol. 2014, 44(5):1535-40; Stephen R. Brooks *et al.*, J Immunol. 2000, 15; 164(6):3123-31) y células hematopoyéticas (Mario N. Lioubin *et al.*, Mol Cell Biol., 1994, 14(9):5682-91).

El papel de SOS1 en las rutas de señalización mediadas por RAS hace que sea una diana atractiva para terapia contra el cáncer. Se ha mostrado que la intervención farmacológica con inhibidores de SOS1 atenúa o elimina los acontecimientos efectoras aguas abajo de las rutas mediadas por (Roman C. Hillig *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019, 12; 116(7):2551-2560; Chris R. Evelyn *et al.*, J Biol Chem., 2015, 15; 290(20): 12879-98).

Además del cáncer, las mutaciones de SOS1 hereditarias están implicadas en la patogénesis de rasopatías tales como, por ejemplo, síndrome de Noonan (NS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y fibromatosis gingival hereditaria tipo 1 (Pierre *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56).

Además, las otras enfermedades asociadas con la expresión de *hSOS1* está significativamente regulada por incremento en extractos celulares de sangre completa de pacientes pediátricos con infección extrahospitalaria aguda por *Staphylococcus aureus* y en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS)/lesión pulmonar aguda (ALI) y septicemia (F.C. Baltanás, *et al.* BBA - Reviews on Cancer 1874 (2020) 188445).

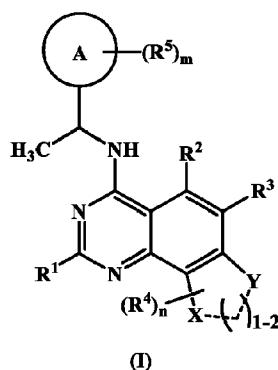
Además, hay varias solicitudes de patente relacionadas con SOS1 publicadas que son las siguientes: documentos WO2004003152, WO2014144148, WO2016077793, WO2018115380, WO2018172250, WO2019122129, WO2019201848, WO2020180768 y WO2020180770.

Lo anterior muestra que existe una necesidad no cubierta de compuestos inhibidores de SOS1 para tratar enfermedades o trastornos que implican a SOS1, particularmente cáncer que dependen de SOS1.

Cualquier referencia a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, formas tautoméricas, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, combinaciones con otro medicamento o medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas de los mismos y uso de los mismos en el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos incluyendo cánceres,



en la que el anillo A, R¹ a R⁵, X, Y, m y n se describen en detalle a continuación. Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de SOS1.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, su sal farmacéuticamente aceptable, sus combinaciones con medicamento adecuado y sus composiciones farmacéuticas, en la que el anillo A, R¹ a R⁵, X, Y, m y n se describen en detalle a continuación.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) tal como se define en el presente documento, su forma tautomérica y su estereoisómero, su polimorfo, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con los portadores farmacéuticamente empleados habituales, diluyentes y similares que son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por SOS1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de la fórmula general (I) tal como se define en el presente documento, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con los portadores farmacéuticamente empleados habituales, diluyentes y similares que son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como cáncer, enfermedad o trastorno infeccioso, o enfermedad o trastorno de rasopatía.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para tratar una enfermedad caracterizada por una proliferación celular excesiva o anómala tal como cáncer.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para tratar enfermedades tales como cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cánceres con mutación de BRAF de clase 3, cáncer hematológico, colangiocarcinoma, mieloma múltiple, melanoma, cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de tiroides, leucemia mieloide aguda, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma difuso de células B grandes, cáncer esofágico, leucemia linfocítica crónica, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer renal, síndrome de neuroma mucoso puro, émulis fibroso y sarcomas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para tratar enfermedades tales como neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan con lentigos múltiples (NSML), síndrome de tipo Noonan/de lesiones múltiples de células gigantes, fibromatosis gingival hereditaria (HGF), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Legius, infección aguda por *Staphylococcus aureus* (pacientes pediátricos), síndrome de neuroma mucoso puro, émulis fibroso, síndrome de dificultad respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda y septicemia, síndrome de Costello (CS) y síndrome cardio-facio-cutáneo (síndrome CFC).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para su uso en regímenes terapéuticos en el contexto de primera línea, segunda línea o cualquier línea adicional de tratamientos.

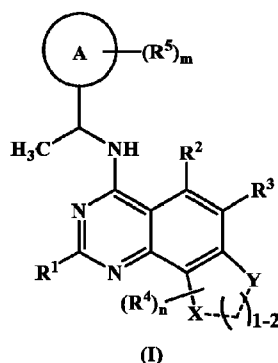
En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para su uso en la prevención, el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades anteriormente mencionadas opcionalmente en combinación con radioterapia y/o cirugía.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica para tratar diversos cánceres mencionados anteriormente que albergan rutas de señalización hiperactivas o activadas de manera aberrante que implican proteínas RAS y o SOS1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona use del compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o su solvato en combinación con otros agentes tales como radiación, agentes quimioterápicos y/o agentes dirigidos en múltiples cánceres y sus subtipos tal como se mencionó anteriormente. Los agentes que pueden usarse para terapia de combinación incluyen agentes dirigidos tales como inhibidores de RTK, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (CDK), inhibidores de Ser-Thr cinasa, inhibidores de tirosina cinasas no receptoras, inhibidores de mecanismos epigenéticos tales como histona metiltransferasas (HMT), ADN metiltransferasas (DNMT), proteína arginina metiltransferasas (PRMT), inhibidores de RAS, inhibidores de KRAS, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK1/2, inhibidores de cinasas de adhesión focal (FAK), inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT e inhibidores de mTOR.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con uno o más de otros medicamentos adecuados, su composición farmacéutica, método de preparación del compuesto, su uso como inhibidor de SOS1 y su utilidad terapéutica en el tratamiento o la mejora de diversos estados patológicos. El compuesto de fórmula (I) es tal como se muestra a continuación:



en la que

5 el anillo A se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclilo;

'----' es o bien un enlace sencillo o bien un doble enlace;

10 X e Y se seleccionan independientemente de C, O y NR^c, con la condición de que tanto X como Y no pueden ser O al mismo tiempo;

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

15 R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

R³ se selecciona de -OR⁶, -NR^aR^b, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 R⁴ se selecciona de oxo y alquilo sustituido o no sustituido;

25 R⁵ se selecciona de halo, ciano, -NR^cR^d, alquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con -C(=O) o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente formando dos grupos R⁵ unidos a los átomos de carbono adyacentes un heterociclo sustituido o no sustituido;

R⁶ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido con heterociclilo sustituido;

30 R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

35 m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4;

40 cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR⁷, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(=O)R⁹ y -C(=O)NR⁸R^{8a};

45 cuando un grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, alquilo, hidroxialquilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR⁷, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(=O)R⁹ y -C(=O)NR⁸R^{8a};

50 cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, -OR⁷, -NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(=O)R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)NR⁸R^{8a}, -SO₂-alquilo, -C(=O)OH y -C(=O)O-alquilo;

cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -OR⁷, -NR⁸R^{8a}, -NR⁷C(=O)R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)NR⁸R^{8a}, -SO₂-alquilo, -C(=O)OH y -C(=O)O-alquilo;

cuando el grupo heterociclo está sustituido, está sustituido o bien en un átomo de carbono de anillo o bien en un heteroátomo de anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono de anillo, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoialquilo, hidroialquilo, cicloalquilo, perhaloalquilo, -OR⁷, -C(=O)NR^{8Ba}, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R⁸ y -N(alquilo)₂; y cuando el grupo heterociclo está sustituido en un nitrógeno de anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -SO₂(alquilo), -C(=O)R⁹ y -C(=O)O(alquilo); cuando el grupo heterociclo está sustituido en un azufre de anillo, está sustituido con 1 o 2 grupo(s) oxo (=O);

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo, perhaloalquilo y cicloalquilo;

R⁸ y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

R⁹ se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

Según una realización de la invención, A se selecciona de arilo y heteroarilo.

En determinadas realizaciones, A se selecciona de fenilo y piridilo.

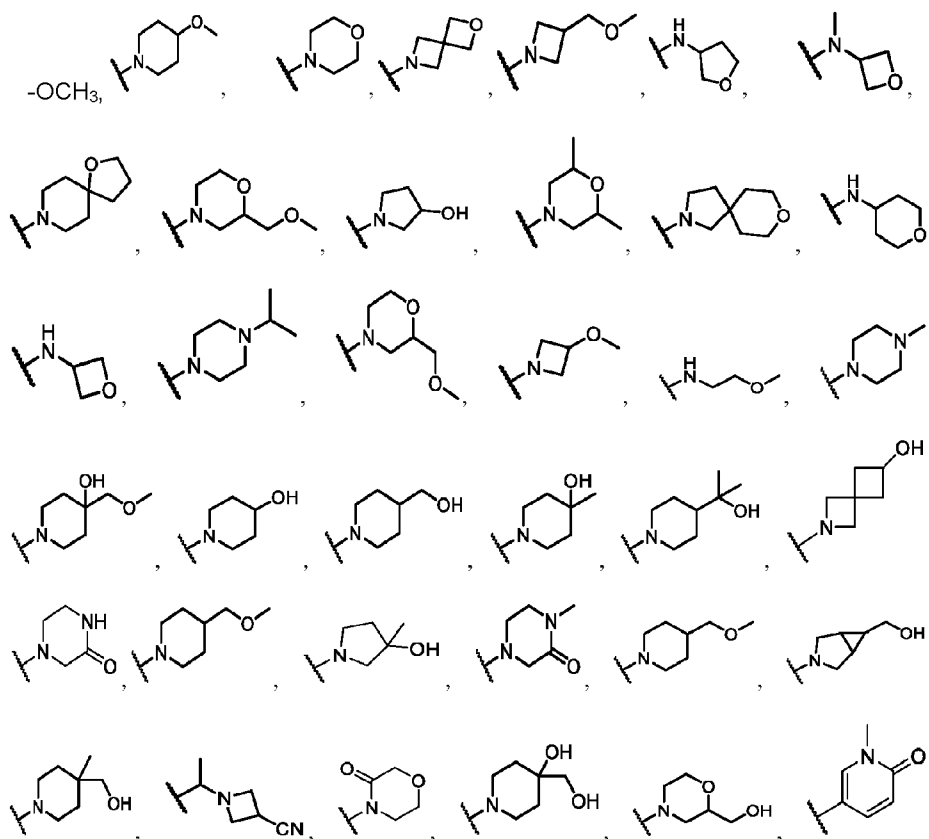
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido.

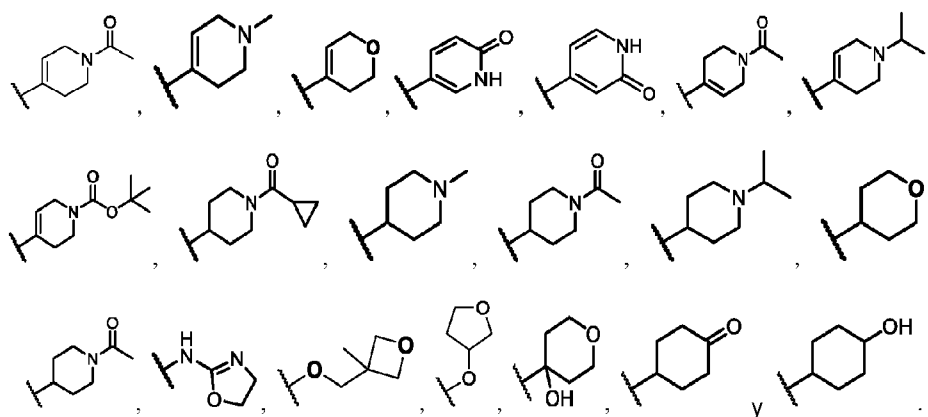
En determinadas realizaciones, R¹ es metilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R² es hidrógeno.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R³ se selecciona del grupo que consiste en -OR⁶, -NR^aR^b, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en

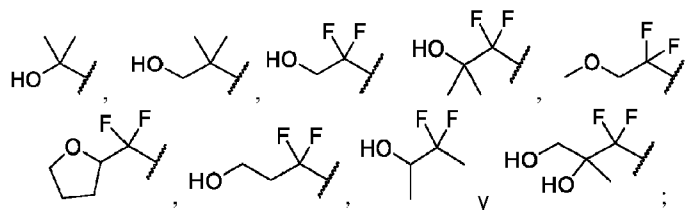




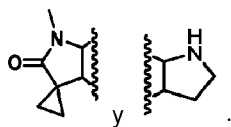
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^4 se selecciona de oxo y metilo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-NR^cR^d$, alquilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido con $-C(=O)$ o no sustituido; dos grupos R^5 adyacentes al átomo de carbono al que están unidos forman un heterocicilo sustituido o no sustituido.

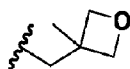
En determinadas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CHF_2$, $-CN$, $-COCF_3$,



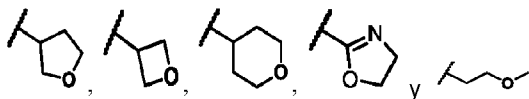
dos grupos R^5 adyacentes al átomo de carbono al que están unidos forman



En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, tetrahidrofuran-3-ilo y



En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo,



En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Siempre que se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo C_1 a C_{20} , etc.), se contempla específicamente que también puede usarse cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que se encuentre dentro del intervalo indicado. Por tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_1 a C_6), 2-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_2 a C_6), 3-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_3 a C_6), tal como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, etc.) al que se hace referencia en el presente documento abarca y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, según sea apropiado).

Términos generales usados en la fórmula pueden definirse de la siguiente manera; sin embargo, no debe interpretarse que el significado mencionado sea limitativo del alcance del término en sí mismo.

El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono. Preferiblemente, la cadena de alquilo puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, la cadena de alquilo puede contener hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término “haloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el presente documento en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo está sustituido por halógeno. El grupo haloalquilo se muestra a modo de ejemplo mediante clorometilo, 1-cloroetilo y similares.

El término “perhaloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos por halógeno. El grupo perhaloalquilo se muestra a modo de ejemplo mediante trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático que contiene desde 3 hasta 14 átomos de carbono, preferiblemente anillo cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen un sistema de anillo monocíclico condensado a través de un enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen sistemas espirocíclicos, en los que el segundo anillo está anulado en un único átomo de carbono. Los sistemas de anillos bicíclicos también se muestran a modo de ejemplo mediante un sistema de anillo monocíclico en puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente de alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptanos, octahidro-1H-indeno, espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas de anillos tricíclicos son los sistemas en los que los sistemas bicíclicos tal como se describieron anteriormente están adicionalmente anulados con un tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o anillo aromático. Los sistemas de anillos tricíclicos también se muestran a modo de ejemplo mediante un sistema de anillos bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos mediante un enlace o un puente de alquileo. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

El término “cicloalqueno”, tal como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un doble enlace.

El término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico, monovalente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y similares. Los grupos arilo también incluyen hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados, por ejemplo tetrahidro-naftaleno. Los grupos arilo también incluyen sistemas bicíclicos tales como 2,3-dihidro-inden-5-ilo y 2,3-dihidro-1-indenon-5-ilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de anillo seleccionados de O, N o S, y siendo el resto de átomos de anillo carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique lo contrario), en el que al menos un anillo en el sistema de anillos es aromático. El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, también incluye sistemas de anillos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados, por ejemplo 2,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo y 2,3-dihidro-1-isoindolinon-5-ilo. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizino, imidazopiridilo, imidazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-isobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-1-isobenzofuranon-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-

ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, 2,3-dihidro-1-isoindolinon-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobentotien-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo y similares.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo "cicloalquilo" o "cicloalquenilo" en el que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos/grupos seleccionados de N, S, SO₂ y O. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolidino, imidazolidinilo, isotiazolidino, isotiazolidinilo, isoxazolidino, isoxazolidinilo, morfolino, oxadiazolidino, oxadiazolidinilo, oxazolidino, oxazolidinilo, piperazino, piperidinilo, pirano, pirazolidino, pirazolidinilo, pirrolidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidino, tiadiazolidinilo, tiazolidino, tiazolidinilo, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolin-sulfona), tiopirano y tritiano. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioililo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos en puente y espiro, tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo, 5-azaespiro[2.5]octan-5-ilo, 4-azaespiro[2.4]heptan-4-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, oxetan-3-ilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol-2-ilo, morfolin-3-on-4-ilo, 1-metilpiridin-2(1H)-on-5-ilo, 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, piridin-2(1H)-on-5-ilo, piridin-2(1H)-on-4-ilo y similares.

El "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "oxo" significa un oxígeno divalente (=O) unido al grupo original. Por ejemplo, oxo unido a carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona y similares.

El término "anulado" significa que el sistema de anillos en consideración o bien está anulado con otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o bien a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de sistemas de anillos condensados o espiro.

El término "en puente" significa que el sistema de anillos en consideración contiene un puente de alquileo que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

Un compuesto, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado, su composición farmacéutica tal como se describió anteriormente en el presente documento, en el que el compuesto de fórmula general (I) se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 1);

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 2);

2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 3);

2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 4);

N-(1-(5-amino-2-fluoro-3-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 5);

2-metil-2-(3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 6);

1,1-difluoro-2-metil-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 7);

N-(1-(2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 8);

- (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 9);
- 5 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 10);
- 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 11);
- 10 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶,2-dimetil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 12);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 13);
- 15 N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 14);
- (S)-1-(4-((1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 15);
- 20 (R)-1-(4-((1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 16);
- 25 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 17);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 18);
- 30 N⁴-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 19);
- N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 20);
- 35 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 21);
- 40 (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 22);
- (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 23);
- 45 (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 24);
- (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 25);
- 50 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-(metoximetil)azetidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 26);
- 55 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 27);
- (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 28);
- 60 (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(oxetan-3-il)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 29);
- (R)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 30);
- 65

- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 31);
- 5 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((S)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 32);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 33);
- 10 N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 34);
- 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 35);
- 15 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 36);
- 20 1'-metil-4'-1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (compuesto - 37);
- N-(1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 38);
- 25 N-((S/R)-1-(3-(difluoro((S/R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 39);
- 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-5-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 40);
- 30 2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 41);
- 2,2-difluoro-2-(3-(1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-metilfenil)etan-1-ol (compuesto - 42);
- 35 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(2-metoxietil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 43);
- 40 (R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 44);
- 2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 45);
- 45 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 46);
- (R)-1-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 47);
- 50 (R)-1-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 48);
- (R)-1-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)metanol (compuesto - 49);
- 55 (R)-1-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (compuesto - 50);
- 60 (R)-2-(1-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)propan-2-ol (compuesto - 51);
- (R)-2-(4-(((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol (compuesto - 52);
- 65

- (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto - 53);
- 5 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 54);
- 1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 55);
- 10 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiperazin-2-ona (compuesto - 56);
- (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 57);
- 15 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((1R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 58);
- (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 59);
- 20 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 60);
- 25 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 61);
- 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 62);
- 30 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 63);
- (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 64);
- 35 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 65);
- (R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto - 66);
- 40 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 67);
- 45 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 68);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 69);
- 50 (R)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 70);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-3-hidroxipropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 71);
- 55 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 72);
- 60 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 73);
- 1-(1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidín-3-carbonitrilo (compuesto - 74);
- 65

- (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 75);
- 5 N-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 76);
- N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 77);
- 10 N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 78);
- 3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)benzonitrilo (compuesto - 79);
- 15 N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 80);
- N-(1-(indolin-4-il)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 81);
- 20 3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82);
- (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto - 83);
- 25 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 84);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 85);
- 30 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-(6-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 86);
- (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 87);
- 35 (R)-5-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 88);
- 40 1-metil-5-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 89);
- (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 90);
- 45 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 91);
- 1-(4-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 92);
- 50 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 93);
- (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 94);
- 55 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 95);
- 60 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 96);
- (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 97);
- 65

- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 98);
- 5 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto - 99);
- (R)-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (compuesto - 100);
- 10 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 101);
- (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 102);
- 15 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 103);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 104);
- 20 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 105);
- 25 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 106);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 107);
- 30 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 108);
- N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 109);
- 35 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 110);
- N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)furo[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 111);
- 40 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 112);
- 45 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 113);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 114);
- 50 (R)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 115);
- N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 116);
- 55 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117);
- 60 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 118);
- (R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto - 119);
- 65

2,2,2-trifluoro-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ona (compuesto - 120);

(R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 121);

(R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona (compuesto - 122);

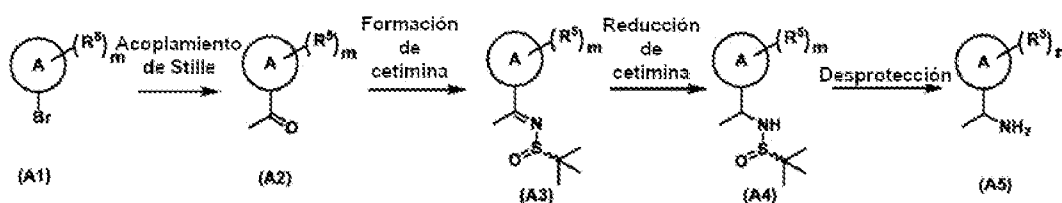
(R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto - 123);

(R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona (compuesto - 124); y

(R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ol (compuesto - 125).

Según una característica de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en la que todos los símbolos son tal como se definieron anteriormente, pueden prepararse mediante métodos ilustrados en los esquemas y ejemplos proporcionados a continuación en el presente documento. Sin embargo, no debe interpretarse que la divulgación limite el alcance de la invención llegando al compuesto de fórmula (I) tal como se dio a conocer anteriormente en el presente documento.

El esquema A ilustra la síntesis de compuesto de fórmula (A5)



ESQUEMA A

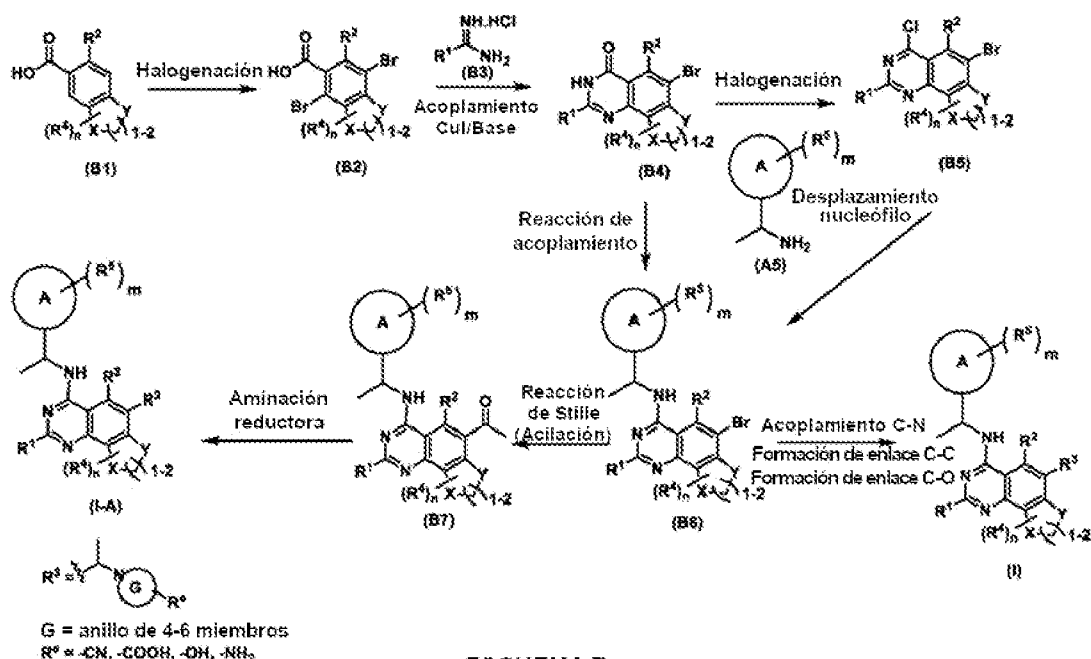
El compuesto de fórmula (A1) se somete a un acoplamiento cruzado catalizado por metal con alcoxi-vinil-estannano, por ejemplo tributil(1-etoxivinil)estaño en presencia de catalizadores de paladio tales como $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y similares; opcionalmente usando bases tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares, en disolventes hidrocarbonados tales como tolueno o disolventes de éter tales como 1,4-dioxano para proporcionar el producto intermedio de alcoxi-vinilo que a su vez proporciona el compuesto de fórmula (A2) en condición ácida empleando ácidos minerales acuosos tales como ácido clorhídrico en disolvente de éter tal como THF, 1,4-dioxano y similares.

Después se hizo reaccionar el compuesto de fórmula (A2) con terc-butanosulfinamida quiralmente pura correspondiente en presencia de ácido de Lewis tal como alcóxidos de titanio, por ejemplo tetraetóxido de titanio, isopropóxido de titanio y similares, en disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, THF y similares, para obtener el compuesto de fórmula (A3).

El compuesto de fórmula (A3) reaccionó con agente reductor tal como hidruros de metal, por ejemplo borohidruro de sodio, L-selectride y similares en disolventes tales como THF, 1,4-dioxano, metanol y similares, opcionalmente en presencia de agua para proporcionar el compuesto de fórmula (A4). Se separó el diastereoisómero principal en el compuesto de fórmula (A4) tras la reducción o continuó con el mismo como tal.

El compuesto de fórmula (A4) en condición ácida experimenta escisión de derivado de sulfinilo para generar la amina de fórmula (A5) como base libre o sal. Los ácidos empleados para la transformación pueden implicar ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético.

El esquema B ilustra la síntesis de compuesto de fórmula (I) y (I-A)



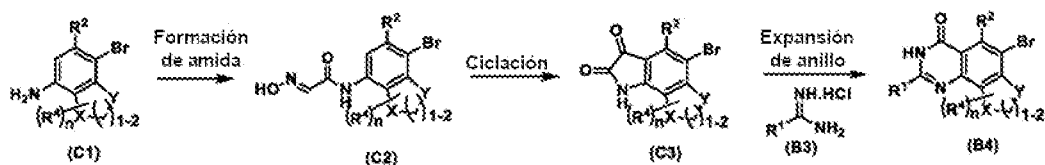
ESQUEMA B

O bien se adquirió comercialmente el compuesto de fórmula (B1) o bien se preparó siguiendo un procedimiento notificado en Russian Journal of Organic Chemistry, 2002, vol. 38, n.º 12, pág. 1764 - 1768. La halogenación de ácido carboxílico (B1) usando un reactivo de N-halosuccinimida, tal como, pero sin limitarse a, NBS, NIS y NCS, da el compuesto de dihalo de fórmula (B2) correspondiente, que, tras acoplarse a diferentes amidinas de fórmula (B3), da el compuesto de fórmula (B4) (en la que $\text{R}^1 = \text{alquilo}$).

El compuesto de fórmula (B4) puede o bien convertirse directamente en el compuesto de fórmula (B6) usando diferentes aminas bencílicas (A5) y reactivos de acoplamiento tales como, pero sin limitarse a, BOP, etc., en disolventes polares tales como, pero sin limitarse a, ACN, DMF y DMSO, o bien puede halogenarse adicionalmente el compuesto de fórmula (B4) usando reactivos tales como, pero sin limitarse a, agentes de cloración tales como POCl_3 , POBr_3 , cloruro de oxalilo o SOCl_2 y bases tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA y N,N-dimetil-anilina en disolventes tales como, pero sin limitarse a, cloroformo, dicloroetano y clorobenceno para dar el compuesto de fórmula (B5).

Se somete el compuesto de fórmula (B5) a una reacción de sustitución nucleófila con diferentes aminas bencílicas (A5) conduciendo al compuesto de fórmula (B6). El compuesto de fórmula (B6) puede o bien acilarse adicionalmente usando la condición de reacción de Stille para dar el compuesto de fórmula (B7) que puede convertirse adicionalmente en el compuesto de fórmula (I-A) mediante aminación reductora usando una amina sustituida apropiada. El compuesto de fórmula (B6) puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo mediante reacciones de acoplamiento de C-C catalizado por metal de transición, formación de enlaces de C-N o formación de enlaces de C-O tales como reacción de Suzuki o de Buchwald usando un homólogo correspondiente, es decir amina sustituida o boronato sustituido, para obtener el compuesto de fórmula (I).

El esquema C ilustra la síntesis de compuesto de fórmula (B4)



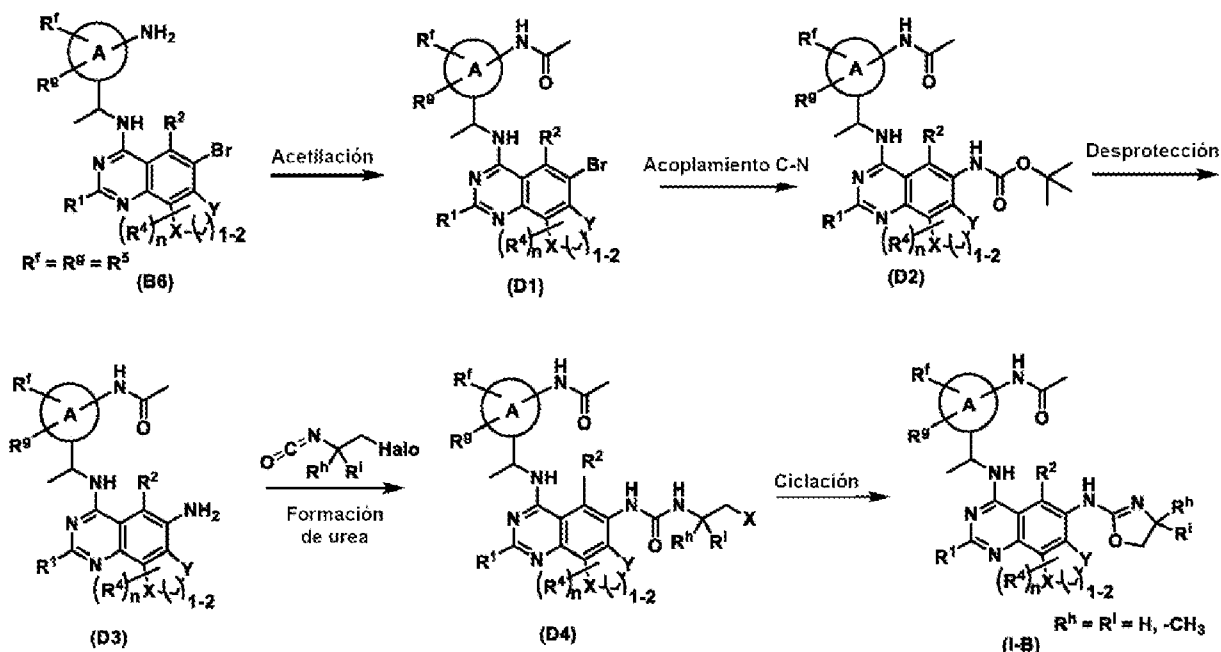
ESQUEMA C

El compuesto de fórmula (C1) se obtuvo comercialmente o puede obtenerse siguiendo un procedimiento notificado en el documento WO2017139778 y Helvetica Chimica Acta, 1981, vol. 64, n.º 2, págs. 572-578.

Se trató el compuesto de fórmula (C1) con hidrato de cloral e hidroxilamina para proporcionar el compuesto de fórmula (C2) a temperatura apropiada.

El compuesto de fórmula (C2) que, tras el tratamiento con ácidos inorgánicos, tales como H_2SO_4 , se cicla a temperatura apropiada conduciendo a un derivado de isatina como compuesto de fórmula (C3) que, tras acoplarse con diferentes amidinas (B3) mediante el uso de bases tales como K_3PO_4 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc., en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, etc., a temperatura apropiada conduce al compuesto de fórmula (B4) (en la que R^1 = alquilo).

El esquema D ilustra la síntesis de compuesto de fórmula (I-B)



ESQUEMA D

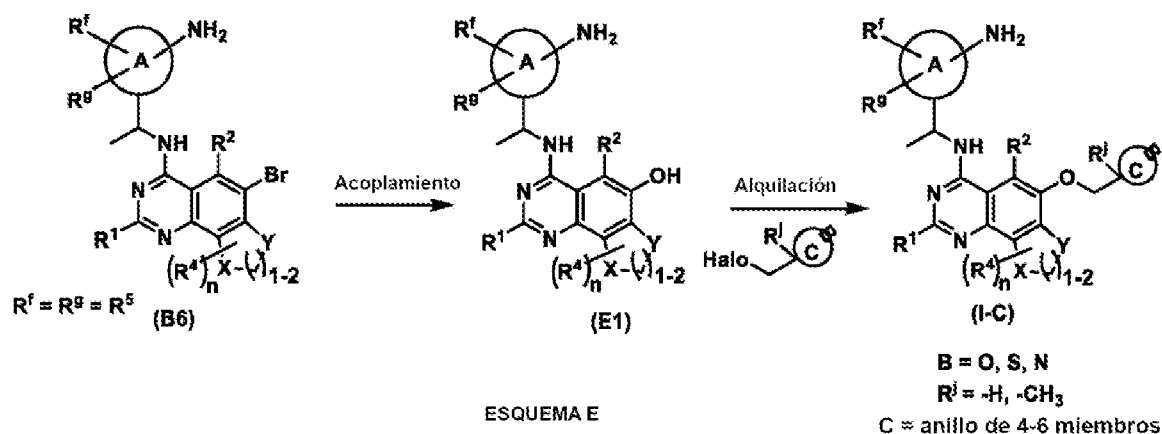
El compuesto de fórmula (D1) puede sintetizarse mediante acetilación de compuesto de anilina de fórmula (B6) correspondiente tal como se mencionó anteriormente en el esquema B.

Se convirtió el compuesto de fórmula (D1) en el compuesto de carbamato de fórmula (D2) correspondiente usando acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, tal como mediante acoplamiento de Buchwald Hartwig, que además, tras la desprotección, condujo al compuesto intermedio de fórmula (D3).

El compuesto de fórmula (D3) puede funcionalizarse adicionalmente para dar el compuesto de urea de fórmula (D4) mediante tratamiento con isocianatos correspondientes (en la que $\text{R}^h = \text{R}^i = \text{H}, -\text{CH}_3$).

El compuesto de fórmula (D4) puede ciclarse adicionalmente conduciendo al compuesto final de fórmula (I-B) usando bases tales como KO^tBu , NaH , etc., en un disolvente aprótico polar tale como DMF, DMSO, etc., a temperatura apropiada.

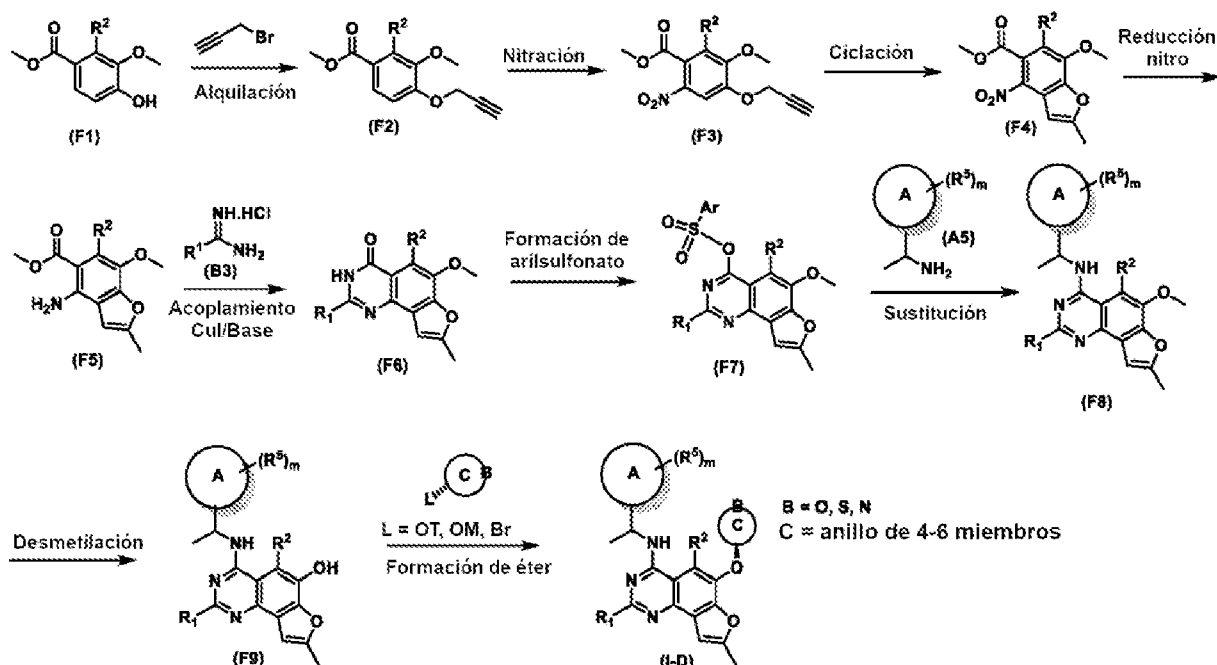
El esquema E ilustra la síntesis de compuesto de fórmula (I-C)



El compuesto de fórmula (B6), tal como se prepara siguiendo el esquema B, puede convertirse en el derivado de hidroxilo correspondiente del compuesto de fórmula (E1), por ejemplo, mediante acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición.

El compuesto de fórmula (E1) puede alquilarse adicionalmente usando bases tales como K₂CO₃, Na₂CO₃, para dar el compuesto de fórmula (I-C).

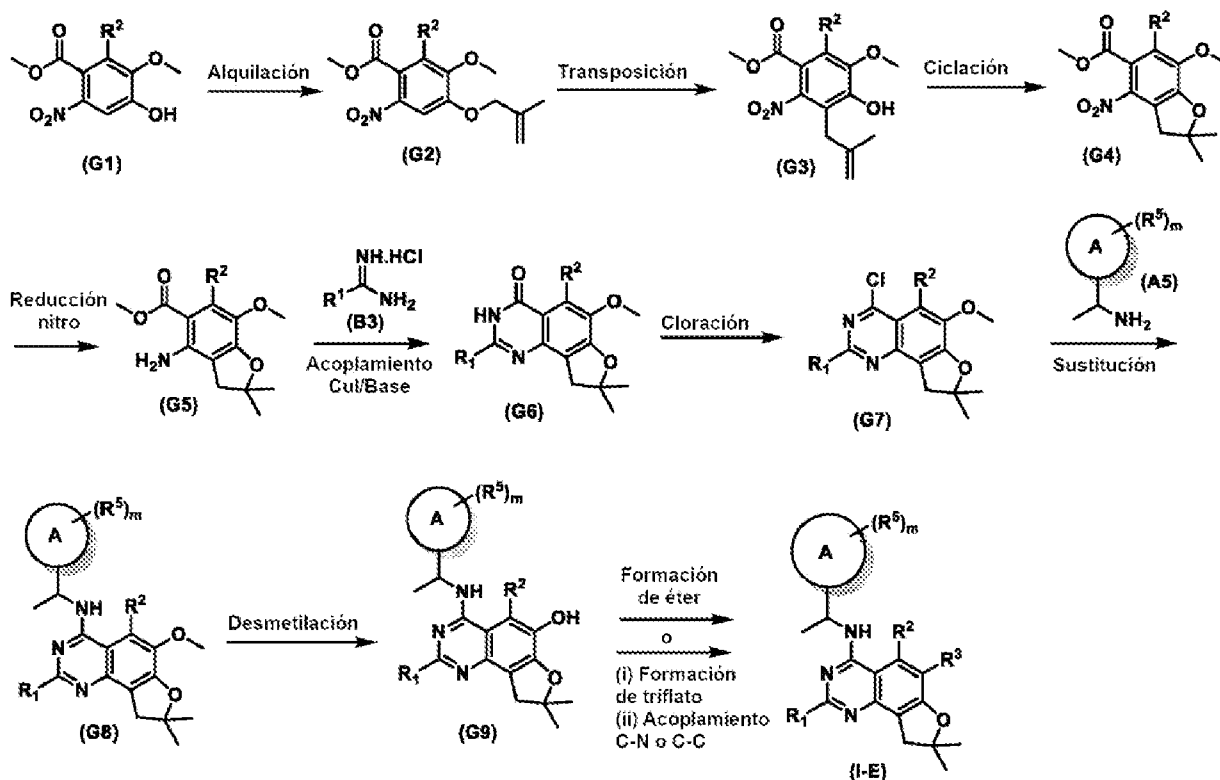
El esquema F ilustra la formación de compuesto de fórmula (I-D) empezando a partir de compuesto de fórmula (F1) comercialmente disponible



El compuesto de fórmula (F1), tras la alquilación usando bromuro de propargilo, proporciona el compuesto de fórmula (F2) correspondiente.

La nitración del compuesto de fórmula (F2) con reactivos de nitración tales como, aunque sin limitarse a, ácido nítrico, nitrato de potasio y similares, en ácidos tales como, aunque sin limitarse a, cloruro de estaño (IV), ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y similares, anhídruos tales como anhídruo acético, anhídruo trifluoroacético y

- similares, o mezcla(s) de los mismos para proporcionar el compuesto de fórmula (F3), que, tras transposición de Claisen y ciclación *in situ* a temperatura apropiada, proporciona el compuesto de fórmula (F4). Tales reacciones pueden llevarse a cabo o bien puras o bien en presencia de disolventes de alto punto de ebullición tales como, pero sin limitarse a, NMP, difenil éter, xileno, N,N-dietil-anilina y similares o mezclas de los mismos y también en combinación con bases tales como, pero sin limitarse a, fluoruro de cesio y disolventes de alto punto de ebullición tales como, pero sin limitarse a, N,N-dietil-anilina, NMP, difenil éter, xileno y similares o mezclas de los mismos.
- Se convirtió el compuesto de fórmula (F4) en el derivado de anilina correspondiente del compuesto de fórmula (F5) mediante reducción selectiva del grupo nitro usando agentes reductores, aunque sin limitarse a ello, tales agentes reductores incluyen hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones con metal tal como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Tal reducción puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo, éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcohol tal como metanol, etanol y similares; en condiciones ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares o mezclas de los mismos.
- El compuesto de fórmula (F5) puede ciclarse adicionalmente para dar el compuesto de fórmula (F6) como elemento estructural tricíclico. Tal reacción puede llevarse a cabo en disolvente polar tal como acetonitrilo usando ácidos tales como, pero sin limitarse a, ácido metanosulfónico o ácido clorhídrico a temperatura apropiada.
- Se trata el compuesto de fórmula (F6) con cloruro de tri-isopropil-bencenosulfonilo para proporcionar el derivado de sulfonato correspondiente del compuesto de fórmula (F7) en disolventes tales como éteres tales como THF o 1,4-dioxano a temperatura apropiada.
- Se somete el compuesto de fórmula (F7) a reacción de sustitución nucleófila con aminas bencílicas quirales apropiadas conduciendo al compuesto de fórmula (F8) usando reactivos básicos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, DIPEA o TEA en un disolvente aprótico polar tal como dioxano o THF a temperatura apropiada.
- Se desmetila el compuesto de fórmula (F8) para dar el derivado de hidroxilo correspondiente del compuesto de fórmula (F9) usando reactivos tales como ácidos de Lewis tales como, pero sin limitarse a, BBr_3 , AlCl_3 , etc., y reactivos básicos tales como, pero sin limitarse a, NaSEt , etc., en disolventes polares tales como, pero sin limitarse a, DMF, CAN y similares o mezclas de los mismos, y disolventes halogenados tales como, aunque sin limitarse a, cloroformo, diclorometano y similares o mezclas de los mismos.
- El compuesto de fórmula (F9) puede alquilarse adicionalmente usando bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Na_2CO_3 y Cs_2CO_3 , etc., en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, etc., a temperatura apropiada conduciendo al compuesto final de fórmula (I-D).
- El esquema G ilustra la formación de compuesto de fórmula (I-E) empezando a partir de compuesto de fórmula (G1) (referencia: documento CN105884699)



ESQUEMA G

El compuesto de fórmula (G1), tras la alquilación usando 3-cloro-2-metilprop-1-eno, proporciona el compuesto de fórmula (G2). Tal reacción puede llevarse a cabo usando bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , y bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA, diisopropil-amina y similares, etc., y los disolventes apróticos polares tales como, pero sin limitarse a, acetona, acetonitrilo y DMF o mezcla(s) de los mismos.

El compuesto de fórmula (G2), tras transposición de Claisen a temperatura apropiada, proporciona el derivado de hidroxilo del compuesto de fórmula (G3). Tales reacciones pueden llevarse a cabo o bien puras o bien en presencia de disolventes de alto punto de ebullición tales como, pero sin limitarse a, NMP, difenil éter, xileno, N,N-dietil-anilina y similares o mezclas de los mismos.

El compuesto de fórmula (G3), tras la ciclación en disolventes tales como, pero sin limitarse a, THF, dietil éter, dioxano y ACN en condiciones ácidas tales como, pero sin limitarse a, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico y similares, mezcla(s) de los mismos a temperatura apropiada, proporciona el compuesto de fórmula (G4).

El compuesto de fórmula (G4) se convierte adicionalmente en derivados de anilina correspondientes del compuesto de fórmula (G5) mediante reducción selectiva del grupo nitro usando agentes reductores tales como, aunque sin limitarse a, tales agentes reductores que incluyen hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones con metal tal como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Tal reacción de reducción puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcohol tal como metanol, etanol y similares; en condiciones ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares o mezcla(s) de los mismos.

El compuesto de fórmula (G5) puede ciclarse adicionalmente para dar el compuesto de fórmula (G6) como elemento estructural tricíclico. Tal reacción puede llevarse a cabo en disolvente polar tal como acetonitrilo usando ácidos tales como, pero sin limitarse a, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, etc., a temperatura apropiada.

El compuesto de fórmula (G6) puede halogenarse usando reactivos tales como, aunque sin limitarse a, $POCl_3$ o $POBr_3$ en combinación con bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA en disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, clorobenceno, cloroformo, DCM, etc., a temperatura apropiada para dar el compuesto de fórmula (G7).

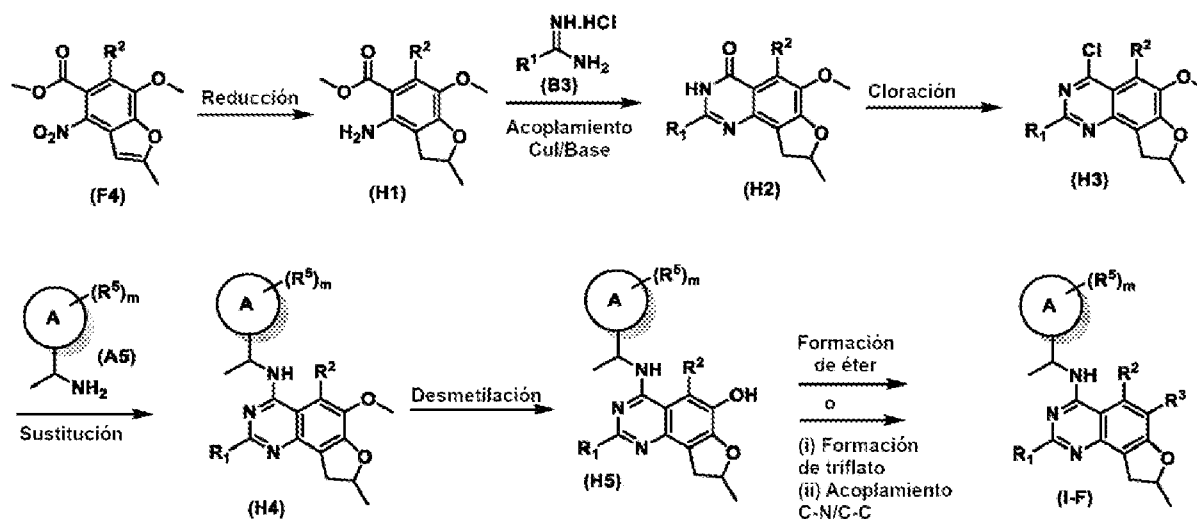
Se somete el compuesto de fórmula (G7) a reacción de sustitución nucleófila con diferentes aminas bencílicas quirales (A5) conduciendo al compuesto de fórmula (G8) usando reactivos básicos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA, etc., en disolventes apróticos polares tales como dioxano, THF, etc., a temperatura apropiada.

Se desmetila el compuesto de fórmula (G8) para dar el derivado de hidroxilo correspondiente del compuesto de fórmula (G9) usando un reactivo tal como, pero sin limitarse a, BBr₃, NaSEt, etc., en disolventes polares tales como DMF, ACN y similares; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, etc.

El compuesto de fórmula (G9) puede alquilarse adicionalmente para formar el compuesto de éter de fórmula general (I-E) usando bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA a temperatura apropiada o dicha alquilación puede llevarse a cabo usando bases tales como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, etc., en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, etc., a temperatura apropiada. El compuesto de fórmula (G9) también puede convertirse en el compuesto de éter de fórmula general (I-E) mediante reacción de Mitsunobu.

Sin embargo, el compuesto de fórmula (G9) también puede convertirse en el triflato correspondiente con anhídrido triflico en disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, DCM, CHCl₃, etc., y hacer reaccionar adicionalmente este producto intermedio de triflato con aminas alifáticas apropiadas o ácido borónico para proporcionar el compuesto de fórmula general (I-E). Esta reacción puede estar mediada por un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ o mezcla(s) de los mismos; un ligando adecuado tal como, aunque sin limitarse a, Xantphos, BINAP, Ru-Phos o mezcla(s) de los mismos; en presencia de base adecuada, preferiblemente bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, por ejemplo, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, NaO^tBu, fosfato de potasio o mezcla(s) de los mismos. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes tales como, por ejemplo, éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; amidas tales como DMF, DMA o mezcla(s) de los mismos.

El esquema H ilustra la formación de compuesto de fórmula (I-F) empezando a partir de compuesto de fórmula (F4)



ESQUEMA H

El compuesto de fórmula (F4) puede reducirse para dar el derivado de anilina (H1) correspondiente mediante reducción selectiva del grupo nitro y doble enlace aromático usando agentes reductores, tales como, aunque sin limitarse a, tales agentes reductores que incluyen hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones con metal tal como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Tal reacción de reducción puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, aunque sin limitarse a, por ejemplo, éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcohol tal como metanol, etanol y similares; en condiciones o bien neutras o bien ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares, o mezcla(s) de los mismos.

El compuesto de fórmula (H1) puede ciclarse adicionalmente para dar el compuesto de fórmula (H2) como elemento estructural tricíclico. Tal reacción puede llevarse a cabo en disolvente polar tal como acetonitrilo usando ácidos tales como, pero sin limitarse a, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, etc., a temperatura apropiada.

El compuesto de fórmula (H2) puede halogenarse usando reactivos tales como, aunque sin limitarse a, POCl₃ o POBr₃ en combinación con bases orgánicas tales como, aunque sin limitarse a, DIPEA, TEA en disolventes halogenados tales como clorobenceno, cloroformo, DCM, etc., a temperatura apropiada para dar el compuesto de fórmula (H3).

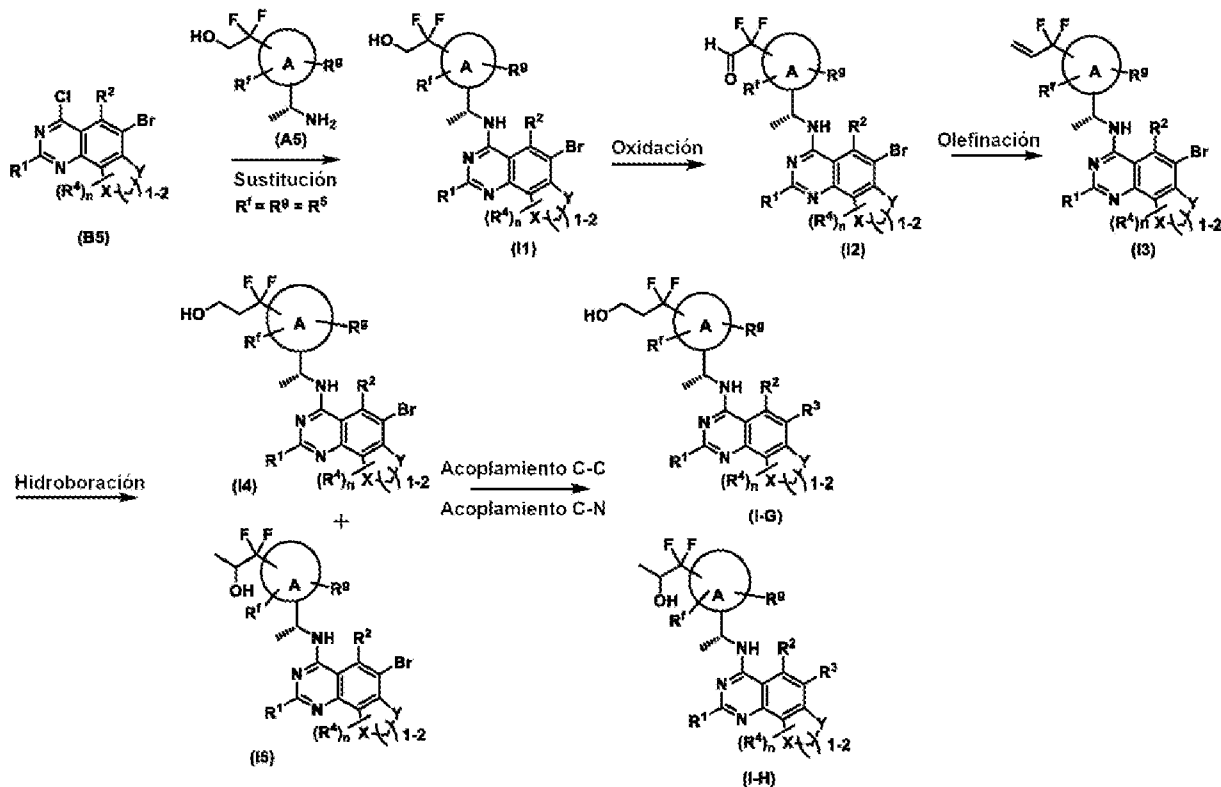
Se somete el compuesto de fórmula (H3) a reacción de sustitución nucleófila con diferentes aminas bencílicas quirales del compuesto de fórmula (A5) conduciendo al compuesto de fórmula (H4) usando reactivos básicos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA, etc., en disolventes apróticos polares tales como dioxano, THF, etc., a temperatura apropiada.

Se desmetila el compuesto de fórmula (H4) para dar el derivado de hidroxilo correspondiente del compuesto de fórmula (H5) usando reactivo de ácidos de Lewis tales como, pero sin limitarse a, BBr_3 , AlCl_3 , etc., y reactivos básicos tales como, pero sin limitarse a, NaSEt , etc., en disolventes polares tales como, pero sin limitarse a, DMF, CAN y similares; disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, cloroformo, diclorometano, etc.

El compuesto de fórmula (H5) puede alquilarse adicionalmente para formar el compuesto de éter de fórmula general (I-F) usando bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA, etc., a temperatura apropiada, dicha alquilación puede llevarse a cabo usando bases tales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc., en disolventes apróticos polares tales como DMF, DMSO, etc., a temperatura apropiada. El compuesto de fórmula (H5) también puede convertirse en el compuesto de éter de fórmula general (I-F) mediante reacción de Mitsunobu.

Sin embargo, el compuesto de fórmula (H5) también puede convertirse en el triflato correspondiente con anhídrido trifílico en disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, DCM, CHCl_3 , etc., y hacer reaccionar adicionalmente este producto intermedio de triflato con aminas alifáticas apropiadas o ácido borónico para proporcionar el compuesto de fórmula general (I-F). Esta reacción puede estar mediada por un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o mezcla(s) de los mismos; un ligando adecuado tal como, aunque sin limitarse a, Xantphos, BINAP, Ru-Phos o mezcla(s) de los mismos; en presencia de base adecuada, preferiblemente bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, por ejemplo K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaO^tBu , fosfato de potasio o mezcla(s) de los mismos. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes tales como éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; amidas tales como DMF, DMA, o mezcla(s) de los mismos.

El esquema I ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (I-G) e (I-H).



ESQUEMA I

Se somete el compuesto de fórmula (B5) a reacción de sustitución nucleófila con compuesto de fórmula (A5) en presencia de base orgánica tal como, aunque sin limitarse a, TEA, piridina, DIPEA o DMAP conduciendo al compuesto de fórmula (11). Tales reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes próticos polares tales como MeOH, EtOH, IPA y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares; éteres tales como THF o 1,4-dioxano y similares; disolventes halogenados tales como CHCl_3 , DCE, clorobenceno y similares; disolventes apróticos polares tales como DMSO, CAN y similares.

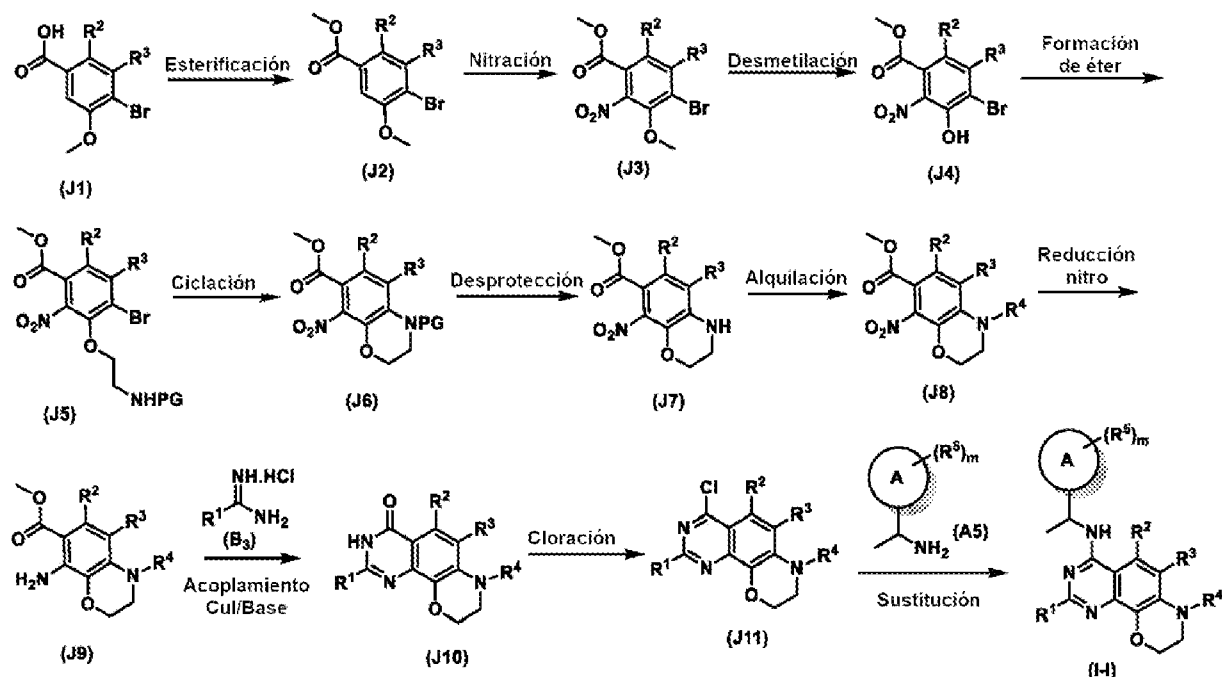
Se somete el compuesto de fórmula (I1) a una oxidación controlada usando reactivos tales como, pero sin limitarse a, dicho reactivo es la combinación de cloruro de oxalilo y DMSO en disolventes orgánicos tales como DCM, CHCl_3 , DCE y similares; en presencia de base orgánica tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina para dar el compuesto de aldehído compuesto de fórmula (I2).

Después se sometió el compuesto de fórmula (I2) a la reacción de olefinación usando reactivos tales como, pero sin limitarse a, haluro de alquiltrifenil-fosfonio en presencia de base tal como, pero sin limitarse a, KHMDS, LDA en presencia de disolvente de éter tal como, pero sin limitarse a, THF, 1,4-dioxano y similares para obtener el compuesto de fórmula (I3).

Se somete el compuesto de fórmula (I3) a reacción de hidroboração usando un reactivo tal como, pero sin limitarse a, complejo de borano-THF, complejo de borano-DMS o per-ácidos tales como peróxido de hidrógeno en disolventes de éter tales como, pero sin limitarse a, THF, 1,4-dioxano para dar los dos regioisómeros del compuesto de fórmula (I4) y la mezcla racémica (I5).

El compuesto de fórmula (I-G) y la mezcla racémica (I-H) pueden prepararse mediante el acoplamiento de Buchwald del compuesto de fórmula (I4) y la mezcla racémica (I5) respectivamente con aminas alifáticas apropiadas. Esta reacción puede estar mediada por un catalizador adecuado tal como, pero sin limitarse a, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o mezcla(s) de los mismos; un ligando adecuado tal como, pero sin limitarse a, 2-di-t-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, Xantphos, BINAP, Ru-Phos o mezcla(s) de los mismos; en presencia de base adecuada, preferiblemente bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_3CO_3 , terc-butóxido de sodio, fosfato de potasio o mezcla(s) de los mismos. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes tales como éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno y similares; amidas tales como DMF, DMA y similares o mezcla(s) de los mismos. La separación final mediante cromatografía quiral proporcionará diastereómeros puros del compuesto de fórmula (I-G).

El esquema J ilustra la formación de compuesto de fórmula (I-I) empezando a partir de compuesto de fórmula (L1) (referencia: documento CN105884699)



ESQUEMA J

El compuesto de fórmula (J1) tras la esterificación usando reactivos de cloración tales como, pero sin limitarse a, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo en metanol proporciona el compuesto de fórmula (J2).

La nitración del compuesto de fórmula (J2) con reactivos de nitración tales como, pero sin limitarse a, ácido nítrico, nitrato de potasio y similares en ácidos tales como, pero sin limitarse a, cloruro de estaño (IV), ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y similares, anhídruos tales como anhídruo acético, anhídruo trifluoroacético y similares, o mezcla(s) de los mismos para proporcionar el compuesto de fórmula (J3).

Se desmetila el compuesto de fórmula (J3) de manera selectiva para dar el derivado de hidroxilo correspondiente del compuesto de fórmula (J4) usando un reactivo tal como, pero sin limitarse a, AlCl_3 , BBr_3 , NaSEt , etc., en disolventes polares tales como DMF, CAN y similares; disolventes halogenados tales como cloroformo, diclorometano, etc.

5 El compuesto de fórmula (J4), tras la formación de éter usando aminoalcoholes protegidos tales como (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo, proporciona el compuesto de fórmula (J5). Tal reacción puede llevarse a cabo usando reactivos tales como, pero sin limitarse a, DIAD, DEAD, trifenil-fosfina, etc., y disolventes tales como, pero sin limitarse a, éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno o mezclas(s) de los mismos.

10 El compuesto de fórmula (J5), tras la ciclación, proporciona el compuesto de fórmula (J6). Esta reacción puede estar mediada por un catalizador adecuado tal como, pero sin limitarse a, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Pd_2dba_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o mezcla(s) de los mismos; un ligando adecuado tal como, aunque sin limitarse a, Xantphos, BINAP, Ru-Phos o mezcla(s) de los mismos; en presencia de base adecuada, preferiblemente bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, por ejemplo, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaO^tBu , fosfato de potasio o mezcla(s) de los mismos. Tales reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes tales como, por ejemplo, éteres tales como THF, dioxano y similares; hidrocarburos, por ejemplo, tolueno; amidas tales como DMF, DMA, o mezcla(s) de los mismos.

20 Se somete el compuesto de fórmula (J6) en condición ácida a desprotección para generar el compuesto de fórmula (J7). Los ácidos empleados para la transformación pueden implicar ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético.

25 El compuesto de fórmula (J7), tras la alquilación o aminación reductora usando haluros de alquilo o aldehídos, respectivamente, proporciona el compuesto de fórmula (J8). Tal reacción puede llevarse a cabo usando bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y Na_2CO_3 , y los disolventes apróticos polares tales como, pero sin limitarse a, acetona, acetonitrilo y DMF, o mezcla(s) de los mismos, para la alquilación y agentes reductores tales como NaCNBH_4 , $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, etc., en disolventes tales como disolventes próticos polares tales como, pero sin limitarse a, metanol, etanol, ácido acético y DME.

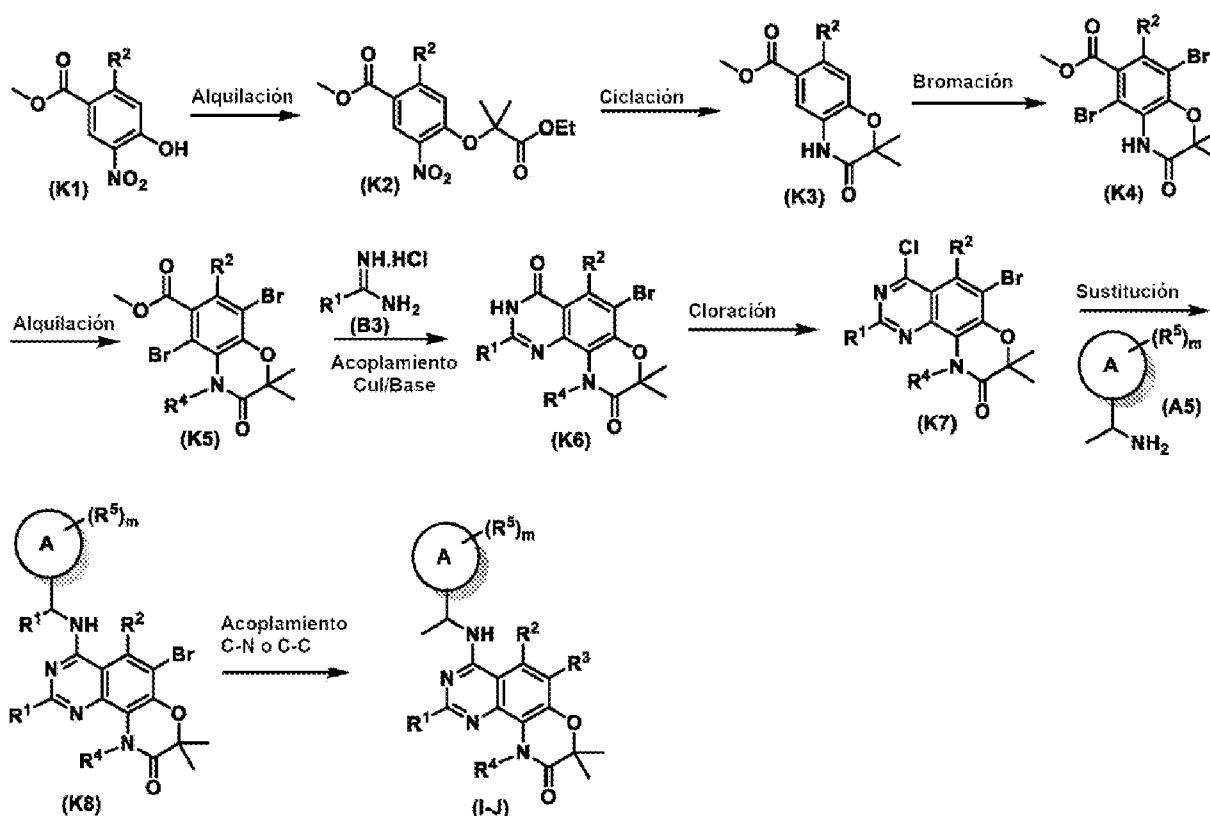
30 El compuesto de fórmula (J8) se convierte adicionalmente en derivados de anilina correspondientes del compuesto de fórmula (J9) mediante reducción selectiva del grupo nitro usando agentes reductores, aunque sin limitarse a ello, tales agentes reductores incluyen hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones con metal tal como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Tal reacción de reducción puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcohol tal como metanol, etanol y similares; en condiciones ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares, o mezcla(s) de los mismos.

35 El compuesto de fórmula (J9) que, tras acoplarse con diferentes amidinas del compuesto de fórmula (B3), da el compuesto de fórmula (J10) como elemento estructural tricíclico.

40 El compuesto de fórmula (J10) puede halogenarse usando reactivos tales como, aunque sin limitarse a, POCl_3 y POBr_3 o combinación con bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA y TEA en disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, clorobenceno, cloroformo y DCM a temperatura apropiada para dar el compuesto de fórmula (J11).

45 Se somete el compuesto de fórmula (J11) a reacción de sustitución nucleófila con diferentes aminas bencílicas quirales del compuesto de fórmula (A5) conduciendo al compuesto de fórmula (I-I) usando reactivos básicos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, DIPEA y TEA en disolventes apróticos polares tales como dioxano y THF a temperatura apropiada.

50 El esquema K ilustra la formación de compuesto de fórmula (I-J) empezando a partir de compuesto de fórmula (M1) (referencia: documento CN105884699)



ESQUEMA K

El compuesto de fórmula (K1), tras la alquilación usando 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo, proporciona el compuesto de fórmula (K2). Tal reacción puede llevarse a cabo usando bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_3CO_3 y Na_2CO_3 , y bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA, TEA, diisopropilamina y similares, y los disolventes apróticos polares tales como, pero sin limitarse a, acetona, acetonitrilo y DMF, o mezcla(s) de los mismos.

El compuesto de fórmula (K2) se convierte adicionalmente en derivados ciclados correspondientes del compuesto de fórmula (K3) mediante reducción selectiva del grupo nitro usando agentes reductores, aunque sin limitarse a ello, tales agentes reductores incluyen hidrogenación con paladio sobre carbono, reducciones con metal tal como hierro, estaño o cloruro de estaño y similares. Tal reacción de reducción puede llevarse a cabo en uno o más disolventes, por ejemplo éteres tales como THF, 1,4-dioxano y similares; alcohol tal como metanol, etanol y similares; en condiciones ácidas que implican cloruro de amonio, ácido acético, ácido clorhídrico y similares, o mezcla(s) de los mismos.

Se somete el compuesto de fórmula (K3) a halogenación usando reactivo de N-halosuccinimida tal como, pero sin limitarse a, NBS, NIS y NCS, da el compuesto de dihalo correspondiente de fórmula (K4), que, tras alquilación usando haluros de alquilo, proporciona el compuesto de fórmula (K5). Tal reacción puede llevarse a cabo usando bases inorgánicas tales como, pero sin limitarse a, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y Na_2CO_3 , y los disolventes apróticos polares tales como, pero sin limitarse a, acetona, acetonitrilo y DMF, o mezcla(s) de los mismos.

El compuesto de fórmula (K5), que tras acoplarse con diferentes amidinas del compuesto de fórmula (B3) da el compuesto de fórmula (K6) (en la que R^1 = alquilo), que puede halogenarse usando reactivos tales como, pero sin limitarse a, $POCl_3$ y $POBr_3$ en combinación con bases orgánicas tales como, pero sin limitarse a, DIPEA y TEA en disolventes halogenados tales como, pero sin limitarse a, clorobenceno, cloroformo y DCM a temperatura apropiada para dar el compuesto de fórmula (K7).

Se somete el compuesto de fórmula (K7) a reacción de sustitución nucleófila con diferentes aminas bencílicas quirales (A5) conduciendo al compuesto de fórmula (K8) usando reactivos básicos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, DIPEA y TEA en disolventes apróticos polares tales como dioxano y THF a temperatura apropiada.

El compuesto de fórmula (K8) puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, reacciones de acoplamiento de C-C o C-N catalizadas por metal de transición tales como reacción de Suzuki o Buchwald usando un homólogo correspondiente, es decir amina sustituida o boronato sustituido, para dar el compuesto de fórmula (I-J).

Todos los productos intermedios usados para la preparación de los compuestos de la presente invención se prepararon mediante enfoques notificados en la bibliografía o mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. A continuación se proporcionan procedimientos experimentales detallados para la síntesis de productos intermedios.

Los productos intermedios y los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en una forma pura mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, eliminando por destilación el disolvente a vacío y/o recristalizando el residuo obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o sometándolo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y/o sus combinaciones. También puede usarse un método de CL-EM preparativa para la purificación de las moléculas descritas en el presente documento.

A menos que se mencione lo contrario, el tratamiento final incluye distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa indicada entre paréntesis, separación de las fases y secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye purificación mediante técnicas de cromatografía en gel de sílice, generalmente usando una fase móvil con polaridad adecuada, y purificación usando cristalización selectiva.

Pueden obtenerse sales del compuesto de fórmula (I) disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que después se trata con el ácido o base deseado tal como se describe en Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", un artículo de revisión en Journal of Pharmaceutical sciences, volumen 66, páginas 1-19 (1977) y en "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use", de P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, Wiley-VCH (2002). También pueden encontrarse listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1445, y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.

El compuesto de la invención o una composición del mismo puede administrarse posiblemente como sal de adición o neutralizada con base, de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, formada mediante reacción con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o mediante reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La conversión en una sal se logra mediante tratamiento del compuesto de base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Normalmente, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la mezcla a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0°C y 50°C). La sal resultante precipita de manera espontánea o puede extraerse de la disolución con un disolvente menos polar. Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica o resolución de mezcla de compuestos racémicos usando una amina ópticamente activa, ácido o agente de formación de complejo, y separarse la sal/complejo diastereomérico mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía en columna.

Pueden prepararse profármacos *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente de derivatización adecuado. Por ejemplo, pueden convertirse grupos hidroxilo en grupos éster mediante tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Los ejemplos de restos de profármaco de alcohol escindibles incluyen restos éster alquílico inferior sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres di-(alquil inferior)amino-alquílicos inferiores, por ejemplo, éster dimetilaminoetílico, ésteres acilamino-alquílicos inferiores, ésteres aciloxi-alquílicos inferiores (por ejemplo, éster pivaloiloximetílico), ésteres arílicos, por ejemplo, éster fenílico, ésteres aril-alquílicos inferiores, por ejemplo, éster bencílico, opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo o metoxilo, ésteres arílicos y aril-alquílicos inferiores, amidas, (alquil inferior)-amidas, di-(alquil inferior)-amidas e hidroxiamidas. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol. Tales formas tautoméricas se contemplan como un aspecto de la presente invención y tales tautómeros pueden estar en equilibrio o ser predominantes en una de las formas.

La presente invención también abarca compuestos marcados de manera isotópica de la presente invención que son idénticos a los mencionados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número atómico diferente de la masa atómica o número atómico habitualmente encontrado en abundancia en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²³I, respectivamente.

Por tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de la fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato, sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes y similares.

El portador o excipiente farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que es químicamente inerte frente al compuesto de la invención y uno que no tiene ningún efecto secundario perjudicial o toxicidad en las condiciones de uso. Tales portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9%), Cremophor EL® (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, el 5% de Cremophor EL/el 5% de etanol/el 90% de solución salina, el 10% de Cremophor EL/el 90% de solución salina, o el 50% de Cremophor EL/el 50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, el 40% de propilenglicol/el 10% de etanol/el 50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, el 40% de PEG 400/el 60% de solución salina) y alcohol (por ejemplo, el 40% de etanol/el 60% de agua). Un portador farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende el 40% de PEG 400 y el 60% de agua o solución salina. La elección del portador estará determinada en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Pueden desarrollarse formulaciones para administración oral, por aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, rectal y vaginal para el compuesto de fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su polimorfo, su solvato y su sal farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica, intratecal o intramuscular. Por tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una disolución del compuesto de la invención disuelto o en suspensión en un portador aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo disoluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas.

En conjunto, los requisitos para portadores farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales los conocen bien los expertos habituales en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker and Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986). Tales composiciones incluyen disoluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo en aplicaciones tópicas) o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como polietilenglicol 400, un aceite, un ácido graso, un glicérido o éster de ácido graso, o un glicérido de ácido grado acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen aceite de cacahuete, semilla de soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral aceite. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metal alcalino, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil-dialquil-amonio y haluros de alquil-piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-β-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán normalmente desde aproximadamente el 0,5% o menos hasta aproximadamente el 25% o más en peso de un compuesto de la invención en disolución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscilará normalmente desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitano, tales como monooleato de sorbitano y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (lío-filizado) que solo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para liberación transdérmica de fármacos, las conocen bien los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, o bien con o bien sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo habitual de gelatina de cubierta dura o blanda que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir incluyen uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes de humectación, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el principio de compuesto en un aromatizante, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y similares que contienen, además del compuesto de la invención, excipientes tal como se conocen en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse mediante inhalación. Un compuesto de la invención se suministra preferiblemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propelente. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso. Evidentemente, el tensioactivo debe ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propelente. Ejemplos representativos de tales tensioactivos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 hasta 22 átomos de carbono, tales como ácidos capríco, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, oleístico y oleico con un alcohol polihidroxilado alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente el 0,25% hasta aproximadamente el 5%. El resto de la composición es habitualmente propelente. También puede incluirse un portador según se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes a presión aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no a presión, tales como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de pulverización pueden usarse para pulverizar mucosa.

Adicionalmente, el compuesto de la invención puede prepararse en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del principio de compuesto, portadores tal como se conoce en la técnica que son apropiados.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, desde menos de aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10%, hasta de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50% o más en peso, y puede seleccionarse principalmente mediante volúmenes de fluido, y viscosidades, según el modo de administración particular seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa puede prepararse para contener 250 ml de disolución de Ringer estéril y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos actuales para preparar compuestos de la invención administrables por vía parenteral los conocerán o resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science (17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Un experto habitual en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas anteriormente descritas, el compuesto de la invención puede formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfático o células hepáticas cancerosas. También pueden usarse liposomas para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Hay muchos métodos disponibles para preparar liposomas, tal como se describe,

por ejemplo, en Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) y las patente estadounidenses n.ºs 4235871, 4501728, 4837028 y 5019369.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, estado o trastorno. Tales dosis se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como las descritas, por ejemplo, en Wasserman *et al.*, Cancer, 36, págs. 1258-1268 (1975) y Physicians' Desk Reference, 58ª ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis y pautas posológicas adecuadas y pueden determinarse mediante técnicas de búsqueda de intervalo convencionales conocidas por los expertos habituales en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Después de eso, se aumenta la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, más habitualmente se usarán dosificaciones de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica de un paciente.

A modo de ejemplo, y sin pretender limitar la invención, la dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) descrito(s) en el presente documento para métodos de tratamiento de una enfermedad o estado tal como se describió anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal al día. La dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) descrito(s) en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que está tratándose al día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal al día.

Los términos "tratar", "mejorar" e "inhibir", así como términos que se derivan de los mismos, tal como se usan en el presente documento, no implican necesariamente un tratamiento, mejora o inhibición al 100% o completo. En vez de eso, hay grados variables de tratamiento, mejora e inhibición que un experto habitual en la técnica reconoce que tienen un posible beneficio o efecto terapéutico. Con respecto a esto, los métodos dados a conocer pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo síntomas o estados del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% o 10%. Además, el tratamiento, mejora o inhibición proporcionado por el método de la invención puede incluir tratamiento, mejora o inhibición de uno o más estados o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, con fines en el presente documento, "tratamiento", "mejora" o "inhibición" puede abarcar retrasar la aparición del trastorno o un síntoma o estado del mismo.

Según la invención, el término sujeto incluye un "animal" que, a su vez, incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden *Rodentia*, tal como ratones, y el orden *Lagomorpha*, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden *Carnivora*, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden *Artiodactyla*, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o del orden *Perssodactyla*, incluyendo equinos (caballos). En un aspecto adicional, los mamíferos son del orden *Primates*, *Ceboids* o *Simoids* (monos) o del orden *Anthropoids* (seres humanos y simios). En aún otro aspecto, el mamífero es ser humano.

Los compuestos que pertenecen a esta invención pueden usarse para el tratamiento de los diversos cánceres mencionados a continuación que albergan rutas de señalización hiperactivas o activadas de manera aberrante que implican proteínas SOS1.

Los compuestos que pertenecen a esta invención pueden usarse para el tratamiento de los diversos cánceres mencionados a continuación que albergan rutas de señalización hiperactivas o activadas de manera aberrante que implican proteínas RAS y o SOS1.

Los compuestos, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o su solvato, su combinación con medicamento adecuado, la composición farmacéutica de los mismos tal como se describe a continuación en el presente documento pueden ser adecuados para tratar enfermedades caracterizadas por proliferación celular excesiva o anómala tales como cáncer.

El cáncer, tumor y otras enfermedades proliferativas que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención son, pero no se limitan a:

1. Cánceres de la cabeza y el cuello, por ejemplo cánceres de la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, cavidad oral (incluyendo labio, encía, cresta alveolar, trigono retromolar, suelo de la boca, lengua, paladar duro, mucosa bucal), orofaringe (incluyendo base de la lengua, amígdala, pilar amigdalino, paladar blando, fosa amigdalina, pared de la faringe), oído medio, laringe (incluyendo supraglotis, glotis, subglotis, cuerdas vocales, hipofaringe, glándulas salivales (incluyendo glándulas salivales menores)).

2. Cánceres del pulmón, por ejemplo cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células husiformes, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma de células claras, bronquioalveolar), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (cáncer de célula en avena, cáncer de células intermedias, cáncer de células en avena combinado), cáncer de pulmón con mutante de BRAF de clase 3.
3. Neoplasias del mediastino, por ejemplo tumores neurogénicos (incluyendo neurofibroma, neurilemoma, schwannoma maligno, neurosarcoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma), tumores de células germinales (incluyendo seminoma, teratoma, tumor distinto de seminoma), tumores del timo (incluyendo timoma, timolipoma, carcinoma del timo, carcinoide del timo), tumores mesenquimatosos (incluyendo fibroma, fibrosarcoma, lipoma, liposarcoma, mixoma, mesotelioma, leiomioma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, xantogranuloma, mesenquimoma, hemangioma, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, linfangioma, linfangiopericitoma, linfangiomoma).
4. Cánceres del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo cánceres del esófago, estómago (cáncer gástrico), adenocarcinoma esofagogástrico, páncreas, hígado y árbol biliar (incluyendo carcinoma hepatocelular (HCC), por ejemplo HCC infantil, HCC fibrolamelar, HCC combinado, HCC de células husiformes, HCC de células claras, HCC de células gigantes, HCC de carcinosarcoma, HCC esclerosante; hepatoblastoma; colangiocarcinoma).
5. Carcinoma colangiocelular; cistadenocarcinoma hepático; angiosarcoma, hemangioendotelioma, leiomiosarcoma, schwannoma maligno, fibrosarcoma, tumor de Klatzkin, vesícula biliar, conductos biliares extrahepáticos, intestino delgado (incluyendo duodeno, yeyuno, íleo), intestino grueso (incluyendo ciego, colon, recto, ano; cáncer colorrectal, tumor de estroma gastrointestinal (GIST)), sistema genitourinario (incluyendo riñón, por ejemplo pelvis renal, carcinoma de células renales (RCC), nefroblastoma (tumor de Wilms), hipernefoma, tumor de Grawitz; uréter; vejiga urinaria, por ejemplo cáncer de uraco, cáncer urotelial; uretra, por ejemplo distal, bulbomembranoso, prostático; próstata (dependiente de andrógenos, independiente de andrógenos, resistente a la castración, independiente de hormonas, resistente a hormonas), pene).
6. Cánceres de testículos, por ejemplo seminomas, distintos de seminomas.
7. Cánceres ginecológicos, por ejemplo cánceres de ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cuello uterino, vulva, vagina, cuerpo uterino (incluyendo endometrio, fondo).
8. Cánceres de mama, por ejemplo carcinoma mamario (ductal infiltrante, coloide, invasivo lobular, tubular, adenoquistico, papilar, medular, mucoide), cáncer de mama positivo para receptor hormonal (cáncer de mama positivo para receptor de estrógenos, cáncer de mama positivo para receptor de progesterona), cáncer de mama positivo para Her2, cáncer de mama triple negativo, enfermedad de Paget de la mama.
9. Cánceres del sistema endocrino, por ejemplo cánceres de las glándulas endocrinas, glándula tiroidea (carcinomas/tumores de tiroides; papilar, folicular, anaplásico, medular), glándula paratiroidea (carcinoma/tumor paratiroideo), corteza suprarrenal (carcinoma/tumores de corteza suprarrenal), hipófisis (incluyendo prolactinoma, craneofaringioma), timo, glándulas suprarrenales, glándula pineal, cuerpo carotídeo, tumores de células de islotes, paraganglio, tumores endocrinos pancreáticos (PET; PET no funcional, PPoma, gastrinoma, insulinooma, VIPoma, glucagonoma, somatostatinooma, GRFoma, ACTHoma), tumores carcinoides.
10. Sarcomas de los tejidos blandos, por ejemplo fibrosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, tumor glómico, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial, tumor de células gigantes de funda del tendón, tumor fibroso solitario de la pleura y el peritoneo, mesotelioma difuso, tumor maligno de la funda de nervios periféricos (MPNST), tumor de células granulares, sarcoma de célula clara, schwannoma melanocítico, plexosarcoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, neuroepitelioma, sarcoma de Ewing extraesquelético, paraganglioma, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, mesenquimoma, sarcoma de parte blanda alveolar, sarcoma epitelioides, tumor rabdoide extrarrenal, tumor de células pequeñas desmoplásico.
11. Sarcomas del hueso, por ejemplo mieloma, sarcoma de células del retículo, condrosarcoma (incluyendo central, periférico, células claras, condrosarcoma mesenquimatoso), osteosarcoma (incluyendo paraóseo, perióseo, de superficie de alto grado, células pequeñas, osteosarcoma inducido por radiación, sarcoma de Paget), tumor de Ewing, tumor maligno de células gigantes, adamantinoma, histiocitoma (fibroso), fibrosarcoma, cordoma, sarcoma de células redondas pequeñas, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, osteocondroma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eosinófilo, condroblastoma.
12. Mesotelioma, por ejemplo mesotelioma pleural, mesotelioma peritoneal.
13. Cánceres de la piel, por ejemplo carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merkel, melanoma (incluyendo cutáneo, de extensión superficial, lentigo maligno, lentiginoso acro, nodular, melanoma intraocular), queratosis actínica, cáncer de párpados, melanoma con mutante de BRAF de clase 3.

14. Neoplasias del sistema nervioso central y el cerebro, por ejemplo astrocitoma (cerebral, cerebelar, difuso, fibrilar, anaplásico, pilocítico, protoplasmático, gemistocítico), glioblastoma, gliomas, oligodendrogliomas, oligoastrocitomas, ependimomas, ependimoblastomas, tumores del plexo coroideo, meduloblastomas, meningiomas, schwannomas, hemangioblastomas, hemangiomas, hemangiopericitomas, neuromas, ganglioneuromas, neuroblastomas, retinoblastomas, neurinomas (por ejemplo, acústicos), tumores del eje espinal.

15. Linfomas y leucemias, por ejemplo linfomas no Hodgkin de células B (NHL) (incluyendo linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma linfoplasmocitoide (LPL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células grandes (DLCL), linfoma de Burkitt (BL)), linfoma no Hodgkin de células T (incluyendo linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), linfoma cutáneo de células T (CTCL), linfoma periférico de células T (PTCL)), linfoma linfoblástico de células T (T-LBL), linfoma de células T del adulto, linfoma linfoblástico de células B (B-LBL), inmunocitoma, leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), leucemia linfocítica crónica de células T (T-CLL), linfoma linfocítico pequeño de células B (B-SLL), linfoma cutáneo de células T (CTLC), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), inmunoblastoma, enfermedad de Hodgkin (HD) (incluyendo HD con predominio de linfocitos nodulares (NLPHD), HD con esclerosis nodular (NSHD), HD con celularidad mixta (MCHD), HD clásica rica en linfocitos, HD con agotamiento de linfocitos (LDHD)), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena/mieloide aguda (AML), leucemia linfática/linfoblástica aguda (ALL), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica/linfática crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas, leucemia mielógena/mieloide crónica (CML), mieloma, plasmacitoma, mieloma múltiple (MM), plasmacitoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML).

16. Cánceres de sitio primario desconocido (CUP).

17. Cánceres epiteliales, por ejemplo carcinoma de células escamosas (SCC) (carcinoma *in situ*, superficialmente invasivo, carcinoma verrugoso, pseudosarcoma, anaplásico, de células de transición, linfoepitelial), adenocarcinoma (AC) (bien diferenciado, mucoso, papilar, de células gigantes polimorfos, ductal, de células pequeñas, de células en forma de anillo de sello, de células fusiformes, de células claras, de células en avena, coloide, adenoescamoso, mucoepidermoide, adenoide quístico), cistadenocarcinoma mucoso, carcinoma de células acinares, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, tumores neuroendocrinos (carcinoma de células pequeñas, paraganglioma, carcinoide), carcinoma oncocítico.

18. Cánceres no epiteliales, por ejemplo sarcomas (fibrosarcoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, hemangiosarcoma, sarcoma de células gigantes, linfosarcoma, histiocitoma fibroso, liposarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, neurofibrosarcoma), linfoma, melanoma, tumores de células germinales, neoplasias hematológicas, carcinomas mixtos y no diferenciados.

Se pretende que todos los cánceres mencionados anteriormente que se caracterizan por su ubicación u origen específico en el cuerpo incluyan tanto los tumores primarios como los tumores metastásicos derivados de los mismos.

Todos los cánceres mencionados anteriormente pueden diferenciarse adicionalmente por su clasificación histopatológica.

El compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica tal como se describió anteriormente en el presente documento puede ser adecuado para tratar enfermedades tales como neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan con lentigos múltiples (NSML), síndrome de tipo Noonan/de lesiones múltiples de células gigantes, fibromatosis gingival hereditaria (HGF), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Legius, infección aguda por *Staphylococcus aureus* (pacientes pediátricos), síndrome de neuroma mucoso puro, éuplis fibroso, síndrome de dificultad respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda y septicemia, síndrome de Costello (CS) y síndrome cardio-facio-cutáneo (síndrome CFC).

El compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica tal como se describió anteriormente en el presente documento puede usarse en regímenes terapéuticos en el contexto de primera línea, segunda línea o cualquier línea adicional de tratamientos.

El compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, su combinación con medicamento adecuado o su composición farmacéutica tal como se describió anteriormente en el presente documento puede usarse para la prevención, el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades anteriormente mencionadas, opcionalmente también en combinación con radioterapia y/o cirugía.

El compuesto de fórmula I, su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo, su solvato, que pertenece la presente invención puede combinarse con otros agentes tales como radiación,

agentes quimioterápicos y/o agentes dirigidos en múltiples cánceres y sus subtipos tal como se mencionó anteriormente. Los agentes que pueden usarse para terapia de combinación incluyen agentes dirigidos tales como inhibidores de RTK, inhibidores de cinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores de Ser-Thr cinasa, inhibidores de tirosina cinasas no receptoras, inhibidores de mecanismos epigenéticos tales como histona metil transferasas (HMT), ADN metil transferasas (DNMT), proteína arginina metil transferasas (PRMT), inhibidores de RAS, inhibidores de KRAS, inhibidores de MEK, inhibidores de ERK1/2, inhibidores de cinasa de adhesión focal (FAK), inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT e inhibidores de mTOR.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y no debe interpretarse que limiten de ninguna manera el alcance de la presente invención.

Todos los espectros de ^1H -RMN se determinaron en el disolvente indicado y los desplazamientos químicos se notifican en unidades de δ campo abajo con respecto al patrón interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento entre protones se notifican en hercios (Hz).

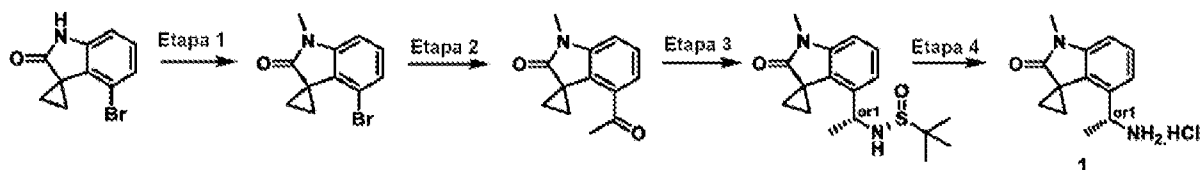
Algunos de los ejemplos representativos de la presente invención se prepararon siguiendo uno o más esquemas de reacción tal como se describieron anteriormente.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan simplemente a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Los ejemplos expuestos a continuación demuestran los procedimientos de síntesis para la preparación de los compuestos relativos. Determinadas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que queden incluidos dentro del alcance de la invención.

La notación "or1", "or2" y "or3" en fórmulas estructurales designan que se determina que el centro quiral es o bien R o bien S, en el presente documento no se determina la configuración absoluta.

Síntesis de productos intermedios:

Producto intermedio - 1: clorhidrato de (R/S)-4'-(1-aminoetil)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona



Etapa - 1: 4'-bromo-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución con agitación de 4'-bromoespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (10 g, 42,0 mmol) (comercialmente disponible) en DMF anhidra (100 ml), se le añadió NaH (1,210 g, 50,4 mmol) a 0°C y se agitó durante 15 min, seguido por adición de MeI (3,94 ml, 63,0 mmol) a 0°C, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con disolución de agua con hielo. Se filtró el sólido formado y se secó a vacío para proporcionar 4'-bromo-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (9,0 g, rendimiento del 85%) como sólido marrón.

EM (ES+) m/z = 254,21 ($M+2$).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,25 -7,10 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,17 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,40 (q, J = 3,9 Hz, 2H).

Etapa - 2: 4'-acetil-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se agitó una mezcla de 4'-bromo-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (9,0 g, 35,7 mmol), tributil(1-etoivinil)estannano (16,76 g, 46,4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,506 g, 3,57 mmol) y trietilamina (9,95 ml, 71,4 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado y se suspendió el residuo en HCl 2 N (20 ml) y THF (50 ml) y se agitó durante 30 min y después se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener un producto bruto (7,3 g). Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna usando como eluyente el (0 - 30%) de acetato de etilo en hexano para obtener 4'-acetil-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (5,1 g, rendimiento del 66,4%) como sólido marrón claro.

EM (ES+) m/z = 216,45 ($M+$).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,57 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,35 - 1,38 (m, 2H).

Etapa - 3: (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(1'-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-4'-il)etil)propano-2-sulfonamida

A una disolución con agitación de 4'-acetil-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (5,0 g, 23,23 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3,38 g, 27,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (17,02 ml, 58,1 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la masa de reacción resultante hasta 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se dejó enfriar mezcla de reacción hasta -78°C, seguido por adición de borohidruro de sodio (3,08 g, 81 mmol), después se aumentó gradualmente la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después se vertió la masa de reacción en agua helada (50 ml), después se añadió acetato de etilo (500 ml) y se agitó durante 30 min. Se filtró el residuo y se lavó con acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 60% de acetato de etilo en hexano para obtener (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(1'-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-4'-il)etil)propano-2-sulfonamida (1,9 g, rendimiento del 25,5%) como líquido pegajoso.

EM (ES+) *m/z* = 320,53 (M+).

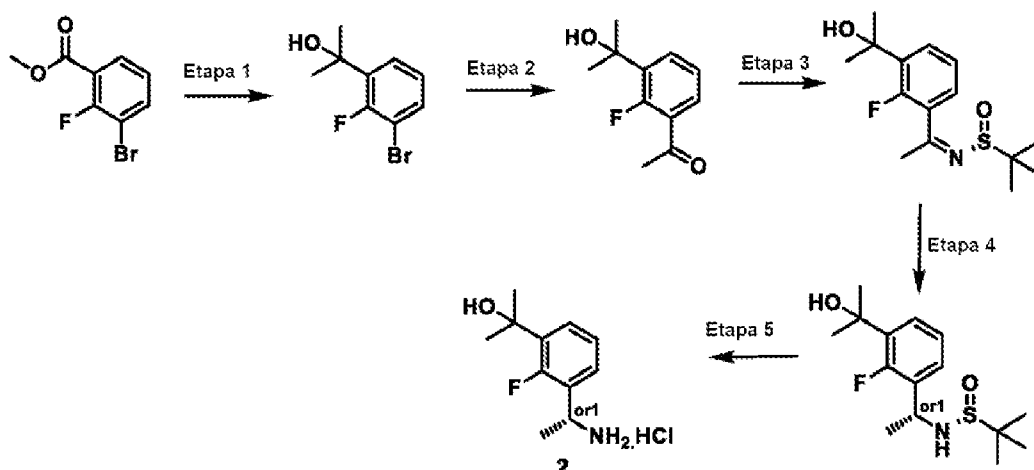
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,69 - 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).

Etapa - 4: clorhidrato de (R/S)-4'-(1-aminoetil)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona

A una disolución con agitación de (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(1'-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-4'-il)etil)propano-2-sulfonamida (1,9 g, 5,93 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió una disolución gota a gota de HCl 4 M en dioxano (7,41 ml, 29,6 mmol) a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno y se continuó la agitación durante 3 h. Tras completarse la reacción, se destiló el disolvente a presión reducida a 35°C, se trituró el residuo resultante con dietil éter (15 ml), se filtró y se secó el sólido a vacío para obtener clorhidrato de (R/S)-4'-(1-aminoetil)-1'-metilespiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (0,5 g, rendimiento del 33,4%) como sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO - *d*₆) δ 8,54 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 3,84 - 3,88 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,10 - 2,05 (m, 1H), 1,71 - 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,56 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Producto intermedio - 2: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)propan-2-ol



Etapa - 1: 2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ol

Se tomó 3-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (9,5 g, 40,8 mmol) (comercialmente disponible) en THF (40 ml) enfriado en un baño de hielo y se añadió cloruro de metil-magnesio (40,8 ml, 122 mmol) en dietil éter gota a gota en el mismo. Tras agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, se añadió secuencialmente una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y agua (20 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (40 ml), se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 10% de acetato de etilo en hexano para obtener 2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ol (7,0 g, rendimiento del 73,7%) como un líquido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 6H).

Etapa - 2: 1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,52 (d, J = 1,4 Hz, 6H).

Etapa - 3: (R)-N-(1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución con agitación de 1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etan-1-ona (3,9 g, 19,88 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,13 g, 25,8 mmol) en THF (30 ml) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (14,56 ml, 49,7 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 16 h. Tras completarse el consumo del material de partida, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se añadió agua (10 ml) gota a gota, se filtró el precipitado blanco resultante a través de Celite, se lavó el residuo con acetato de etilo (30 ml X 2). Se lavó el filtrado con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-N-(1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5 g, 84%) como líquido incoloro.

Etapa - 4: (R)-N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución de (R)-N-(1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5 g, 16,70 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió NaBH_4 (0,634 g, 16,70 mmol) a 0°C y se agitó a 27°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (50 x 2 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna ultrarrápida (el 0 - 40% de acetato de etilo en hexano) para proporcionar (R)-N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,3 g, rendimiento del 45,7%) como un sólido pegajoso marrón.

EM (ES+) m/z = 324,15 (M+Na).

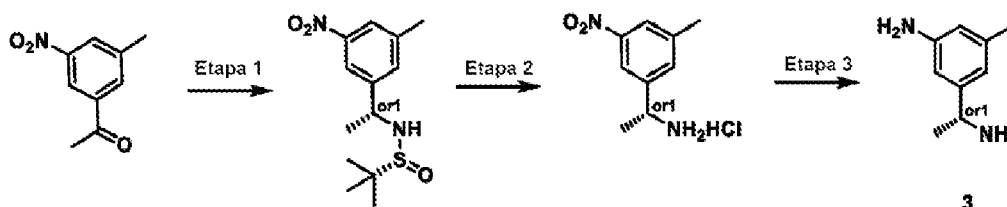
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).

Etapa - 5: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)propan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8,36 (s, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 9H).

Producto intermedio - 3: (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-metilanilina



Etapa - 1: (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(3-metil-5-nitrofenil)etil)propano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-metil-5-nitrofenil)etan-1-ona (comercialmente disponible) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,06 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H).

Etapa - 2: clorhidrato de (R/S)-1-(3-metil-5-nitrofenil)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(3-metil-5-nitrofenil)etil)propano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

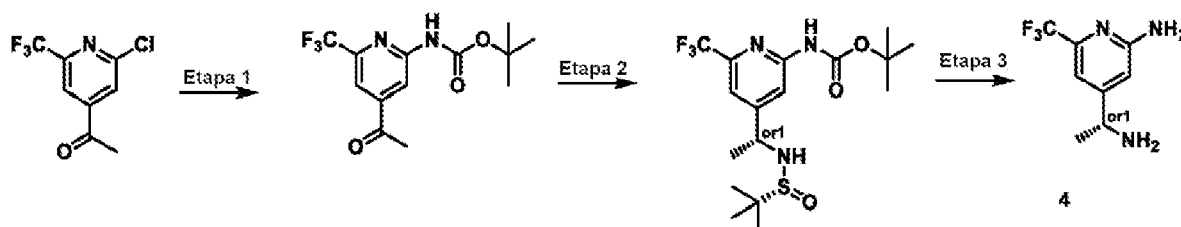
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 3H), 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapla - 3: (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-metilanilina

Se agitó una mezcla de clorhidrato de (R/S)-1-(3-metil-5-nitrofenil)etan-1-amina (4,6 g, 21,23 mmol), Pd-C húmedo al 10% (0,226 g, 2,123 mmol) y MeOH (50 ml) en un agitador de tipo Parr en presencia de atmósfera de hidrógeno (40 psi) a 27°C durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se disolvió un residuo obtenido en agua y se basificó con carbonato de sodio y se extrajo con DCM (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-metilanilina (2,8 g, rendimiento del 88%) como líquido rojo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ 6,36 - 6,34 (m, 1H), 6,33 - 6,31 (m, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,76 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Producto intermedio - 4: (R/S)-4-(1-aminoetil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina



Etapla - 1: (4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 1-(2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etan-1-ona (2,8 g, 12,52 mmol) (comercialmente disponible), carbamato de terc-butilo (1,761 g, 15,03 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,147 g, 1,252 mmol), Cs_2CO_3 (8,16 g, 25,05 mmol) y Xantphos (1,449 g, 2,505 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a 90°C durante 12 h. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0 - 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar un (4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1,4 g, rendimiento del 36,7%) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,52 - 8,50 (m, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapla - 2: (4-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de t-butilo

Se sintetizó el compuesto del título usando (4-acetil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

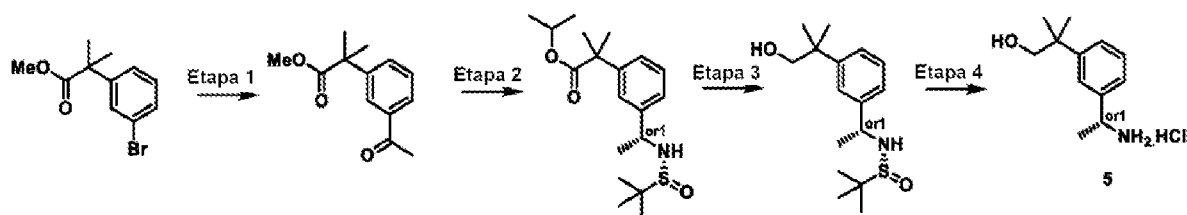
EM (ES+) m/z = 410,3 ($M+1$).

Etapla - 3: (R/S)-4-(1-aminoetil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina

A una disolución con agitación de (4-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamato de t-butilo (1,0 g, 5,50 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (5 ml) a 0°C y se continuó la agitación a la misma temp. durante 1 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a 35°C. Se disolvió el residuo obtenido en agua, se basificó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener (R/S)-4-(1-aminoetil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,4 g, rendimiento del 80,0%) como un líquido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,87 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Producto intermedio - 5: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)fenil)-2-metilpropan-1-ol



Etapa - 1: 2-(3-acetilfenil)-2-metilpropanoato de metilo

- 5 Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (Journal of Medicinal Chemistry, 51(3), 392-395; 2008) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

EM (ES+) m/z = 221,2 (M+1).

10

Etapa - 2: 2-(3-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)fenil)-2-metilpropanoato de isopropilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-acetilfenil)-2-metilpropanoato de metilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

15

EM (ES+) m/z = 354,3 (M+1).

Etapa - 3: (R)-N-((R/S)-1-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

- 20 A una disolución de 2-(3-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)fenil)-2-metilpropanoato de isopropilo (3 g, 8,49 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió LAH (0,322 g, 8,49 mmol) a 0°C y se agitó a 27°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con disolución ac. de hidróxido de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró para proporcionar (R)-N-((R/S)-1-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,9 g, rendimiento del 75%) como un líquido incoloro.

25

EM (ES+) m/z = 298,3 (M+1).

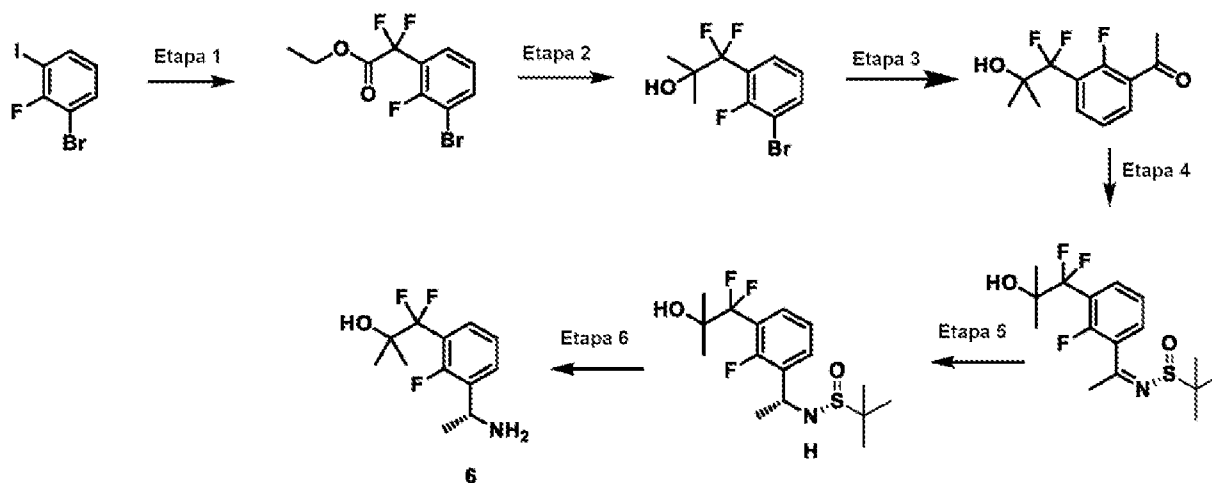
Etapa - 4: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)fenil)-2-metilpropan-1-ol

30

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

- 35 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (s, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,22 (m, 3H), 4,48 - 4,26 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 3H), 1,24 (s, 6H).

Producto intermedio - 6: (R)-1-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol



40

Etapa - 1: 2-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

Se agitó una suspensión de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (33,7 g, 166 mmol) (comercialmente disponible) y cobre (10,56 g, 166 mmol) en DMSO (200 ml) a temperatura ambiente durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla de reacción, se le añadió gota a gota 1-bromo-2-fluoro-3-yodobenceno (20 g, 66,5 mmol) en DMSO (50 ml), después se agitó la reacción a 50°C durante 15 min. Tras completarse la reacción, se extinguió la reacción con agua (100 ml) y se extrajo con dietil éter (500 ml). Se separó la fase orgánica, se filtró sobre Celite, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar compuesto bruto (16 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 5% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (12 g, rendimiento del 60,8%) como líquido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapas - 2: 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del producto intermedio - 2.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 1,38 - 1,36 (m, 6H).

Etapas - 3: 1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 2,68 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,40 - 1,36 (m, 6H).

Etapas - 4: (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 372,28 (M+23).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 3H), 1,22 (s, 15H).

Etapas - 5: (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A la disolución con agitación de (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (29 g, 83 mmol) en THF (450 ml) y etanol (45 ml) se le añadió NaBH₄ (6,28 g, 166 mmol) en porciones a -40°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a la misma temp. durante 1 h y se dejó llegar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó de nuevo durante 3 h a 25°C. Tras completarse el consumo del material de partida, se diluyó la masa de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando el 0 - 70% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,5 g, 29,9 mmol, rendimiento del 36,0%) como sólido incoloro pegajoso.

EM (ES+) m/z = 352,28 (M+1).

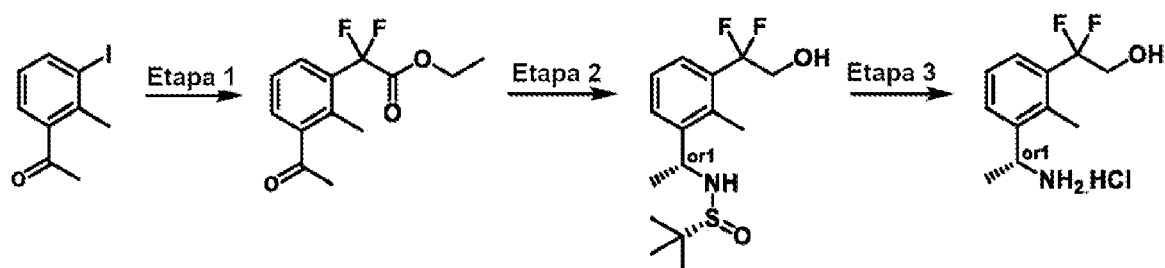
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 5,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,10 (s, 9H).

Etapas - 6: (R)-1-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 4.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,28 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 - 1,18 (m, 6H).

Producto intermedio - 7: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)-2-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol



7

Etapa - 1: 2-(3-acetil-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

- 5 Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-yodo-2-metilfenil)etan-1-ona (comercialmente disponible) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa -1 del producto intermedio - 6.

EM (ES+) m/z = 257,2 (M+1).

- 10 Etapa - 2: (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-acetil-2-metilfenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

- 15 EM (ES+) m/z = 320,03 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,64 - 7,59 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,63 (m, 2H), 4,77 - 4,65 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,09 (s, 9H).

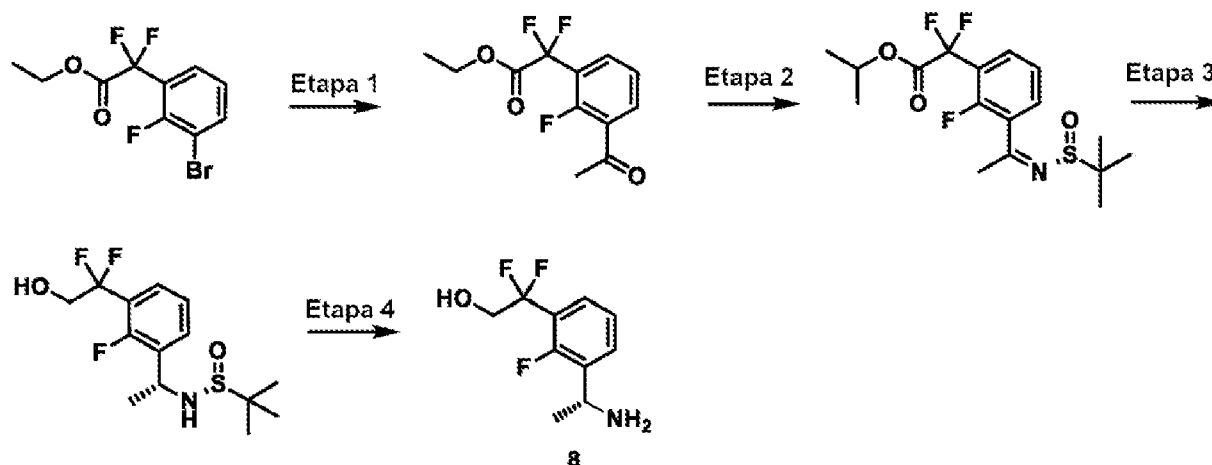
- 20 Etapa - 3: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)-2-metilfenil)-2,2-difluoroetan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-2-metilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 - 8,58 (m, 3H), 7,86 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 1H), 3,90 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 2,43 - 2,39 (m, 3H), 1,49 - 1,46 (m, 3H).

Producto intermedio - 8: (R)-2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol

30



Etapa - 1: 2-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

- 35 Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

CG-EM (m/z) = 260,20 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo - d) δ 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa - 2: (R)-2-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de isopropilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 5,24 - 5,06 (m, 1H), 2,70 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,21 (s, 9H).

Etapa - 3: (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-2-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de isopropilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del producto intermedio - 6.

EM (ES+) m/z = 324,34 (M+1).

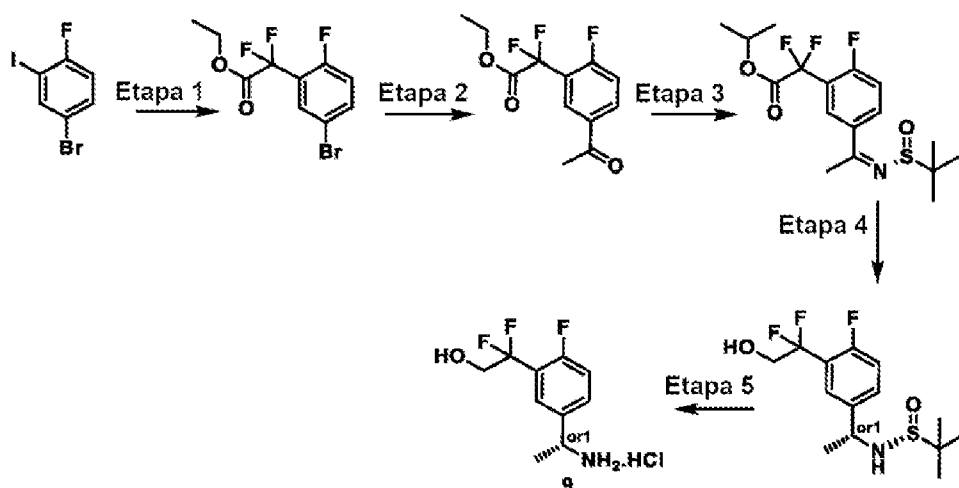
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,71 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

Etapa - 4: (R)-2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 4.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 5,69 (s.a., 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,91 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 3H).

Producto intermedio - 9: clorhidrato de (R/S)-2-(5-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol



Etapa - 1: 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-bromo-1-fluoro-2-yodobenceno (comercialmente disponible) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del producto intermedio - 6.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa - 2: 2-(5-acetil-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

CG-EM (m/z) = 260,13.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO - *d*₆) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,85 (m, 1H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

5 Etapa - 3: (R)-2-(5-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de isopropilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-(5-acetil-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

10 EM (ES+) *m/z* = 378,22 (*M*+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 5,20 - 5,10 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,23 (s, 9H).

15 Etapa - 4: (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-2-(5-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetato de isopropilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del producto intermedio - 6.

20 EM (ES+) *m/z* = 324,03 (*M*+1).

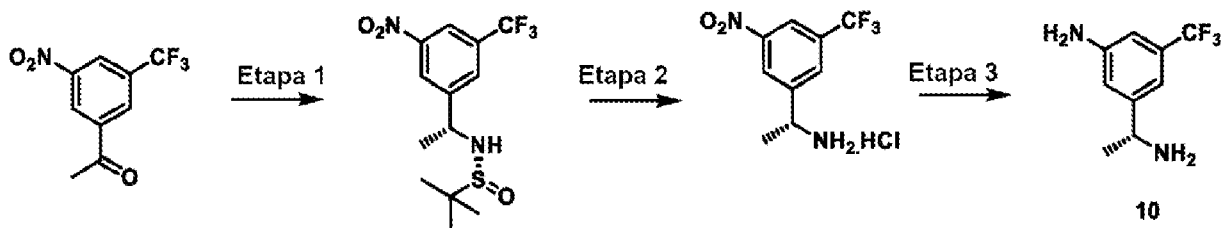
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,45 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

25 Etapa - 5: clorhidrato de (R/S)-2-(3-(1-aminoetil)fenil)-2,2-difluoroetan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-4-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 3H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 5,82 - 5,79 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,95 - 3,92 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

35 Producto intermedio - 10: (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina



40 Etapa - 1: (R)-2-metil-N-((R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (comercialmente disponible) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO - *d*₆) δ 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,43 - 8,37 (m, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapa - 2: clorhidrato de (R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-2-metil-N-((R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 3H), 8,81 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,63 - 8,40 (m, 2H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

55 Etapa - 3: (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina

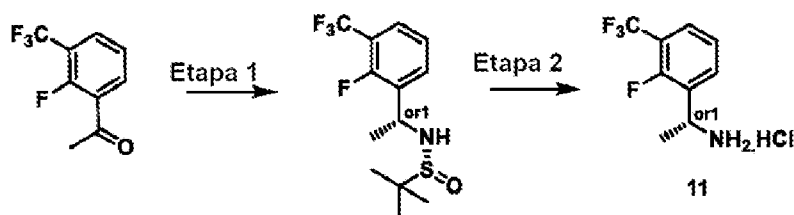
A una disolución con agitación de clorhidrato de (R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (14 g, 51,7 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd-C húmedo al 10% (1,101 g, 10,35 mmol) en un agitador de tipo Parr. Se agitó la

mezcla de reacción resultante durante 3 h a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (40 psi). Se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida para dar producto bruto. Se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml) y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (6 g, rendimiento del 56,8%).

EM (ES+) m/z = 205,82, (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,83 - 6,78 (m, 2H), 6,69 - 6,65 (m, 1H), 5,45 (s.a., 2H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 1,79 (s.a., 2H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Producto intermedio - 11: clorhidrato de (R/S)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina



Etapa - 1: (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona (documento WO200740382007) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

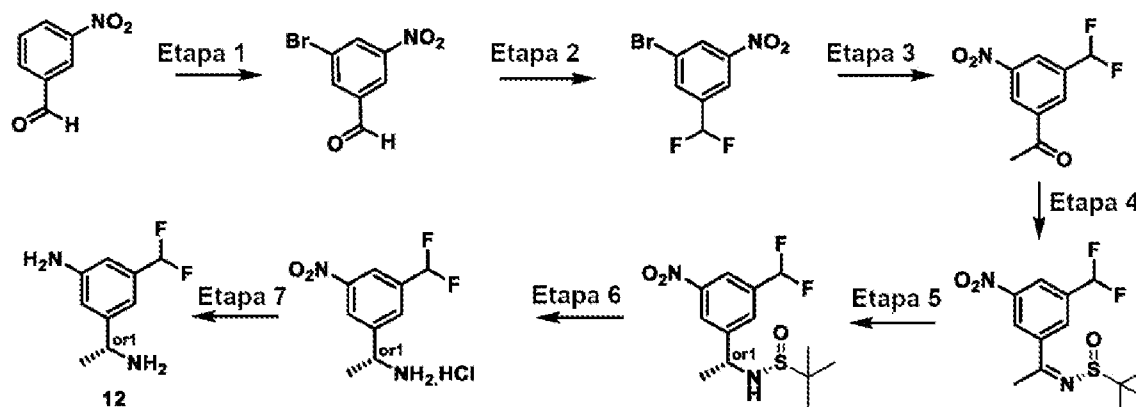
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 5,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

Etapa - 2: clorhidrato de (R/S)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-2-metil-N-((R/S)-1-(2-metil-3-(trifluorometil)fenil)etil)propano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (s, 3H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,90 - 7,75 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 12: (R/S)-3-(1-amino etil)-5-(difluorometil)anilina



Etapa - 1: 3-bromo-5-nitrobenzaldeído

Se notificaron datos experimentales y analíticos en Journal of Medicinal Chemistry, 2018, vol. 61, n.º 12, págs. 5235 - 5244 y en el documento WO201175515.

Etapa - 2: 1-bromo-3-(difluorometil)-5-nitrobenzeno

Se disolvió 3-bromo-5-nitrobenzaldehído (35 g, 152 mmol) en DCM (350 ml), se añadió DAST (101 ml, 761 mmol) gota a gota a 0°C y se dejó llegar la reacción hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 18 h. Tras completarse la reacción, se vertió la disolución resultante sobre hielo y se extrajo con diclorometano (400 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (500 ml x 2) y salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0 -5% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 1-bromo-3-(difluorometil)-5-nitrobenceno (36,0 g, rendimiento del 94%) como aceite marrón.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,42 - 8,39 (m, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 7,20 (t, J = 55,0 Hz, 1H).

Etapas - 3: 1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-bromo-3-(difluorometil)-5-nitrobenceno y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 - 8,76 (m, 1H), 8,66 - 8,63 (m, 1H), 8,55 - 8,53 (m, 1H), 7,27 (t, J = 55 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

Etapas - 4: (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 - 8,74 (m, 1H), 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,49 - 8,46 (m, 1H), 7,30 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

Etapas - 5: (R)-N-((R/S)-1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 - 8,51 (m, 1H), 8,29 - 8,31 (m, 1H), 8,12 - 8,10 (m, 1H), 7,22 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,58 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H).

Etapas - 6: clorhidrato de (R/S)-1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando un producto de (R)-N-((R/S)-1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del producto intermedio - 2.

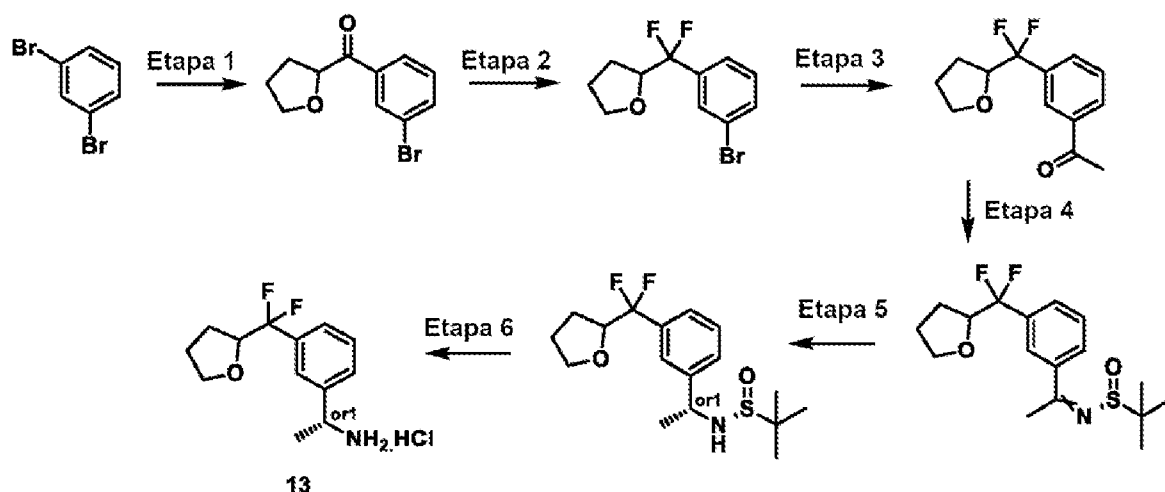
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,89 (s, 3H), 8,69 - 8,66 (m, 1H), 8,45 - 8,41 (m, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 7,26 (t, J = 55,1 Hz, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas - 7: (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)anilina

A una disolución con agitación de clorhidrato de (R/S)-1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etan-1-amina (2 g, 7,92 mmol) en EtOH (25 ml) : agua (5 ml) se le añadieron hierro (0,884 g, 15,83 mmol) y cloruro de amonio (0,847 g, 15,83 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 95°C durante 1 h. Tras completarse el consumo del material de partida, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se retiró la perla magnética con polvo de hierro. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo el producto en acetato de etilo (100 ml x 2). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 70% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)anilina (1,4 g, rendimiento del 95%) como un aceite espeso marrón.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,80 (t, J = 55 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 2H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Producto intermedio - 13: clorhidrato de (R/S)-1-(3-(difluoro(tetrahydrofuran-2-il)metil)fenil)etan-1-amina



Etapa - 1: 3-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)metanona

5 A una disolución con agitación de 1,3-dibromobenceno (6,45 ml, 53,4 mmol) en THF (50,0 ml) se le añadió lentamente nBuLi (21,36 ml, 53,4 mmol) a -78°C y se agitó durante 30 min a -78°C . A esto, se le añadió lentamente una disolución de N-metoxi-N-metiltetrahidrofuran-2-carboxamida (5,0 g, 31,4 mmol) en THF (30,0 ml) a -78°C . Se agitó esto durante 1 h hasta que la mezcla de reacción llegó hasta temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo bruto. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 5% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título 3-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)metanona (2,0 g, 24,96%).

15 EM (ES+) m/z = 255,51.

Etapa - 2: 2-((3-bromofenil)difluorometil)tetrahidrofurano

20 A una disolución con agitación de 3-bromofenil(tetrahidrofuran-2-il)metanona (2,00 g, 7,84 mmol) se le añadió DAST (10,36 ml, 78 mmol) y se calentó a 50°C durante 48 h. Se extinguió lentamente la mezcla de reacción en agua con hielo y después se basificó con disolución ac. de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (75,0 ml x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo bruto (2,3 g). Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 5% acetato de etilo en n-hexano para proporcionar 2-((3-bromofenil)difluorometil)tetrahidrofurano (1,5 g, 69%).

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H).

30 Etapa - 3: 1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 2-((3-bromofenil)difluorometil)tetrahidrofurano y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa-2 del producto intermedio - 1.

35 ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,16 - 8,12 (m, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 2H).

Etapa - 4: (R)-N-(1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida

40 Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,06 - 8,03 (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 4,42 - 4,40 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

45

Etapa - 5: (R)-N-((R/S)-1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

5 EM (ES+) m/z = 346,2.

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo - d) δ 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H).

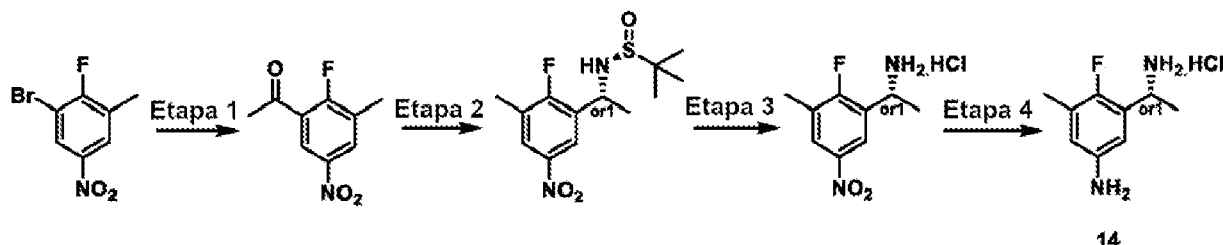
10 Etapa - 6: clorhidrato de (R/S)-1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

15 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO - d_6) δ 8,55 (s, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,54 - 4,32 (m, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,85 - 1,65 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 14: clorhidrato de (R/S)-3-(1-aminoetil)-4-fluoro-5-metilanilina

20



Etapa - 1: 1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etan-1-ona

25 Se sintetizó el compuesto del título usando 1-bromo-2-fluoro-3-metil-5-nitrobenzene (comercialmente disponible) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,67 - 8,54 (m, 1H), 8,35 - 8,21 (m, 1H), 2,72 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,48 - 2,45 (m, 3H).

30

Etapa - 2: (R)-N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

35

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 1H), 2,36 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

Etapa - 3: clorhidrato de (R/S)-1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etan-1-amina

40

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

45 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 2H), 8,49 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 8,37 - 8,21 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,38 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa - 4: clorhidrato de (R/S)-3-(1-aminoetil)-4-fluoro-5-metilanilina

50 A una disolución con agitación clorhidrato de (R/S)-1-(2-fluoro-3-metil-5-nitrofenil)etan-1-amina (2,2 g, 9,38 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió Pd-C (0,998 g, 0,938 mmol) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 60 psi durante 6 h a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se filtró la masa de reacción a través de Celite y se evaporó para obtener clorhidrato de (R/S)-3-(1-aminoetil)-4-fluoro-5-metilanilina (1,8 g, rendimiento del 94%) como un sólido blanquecino.

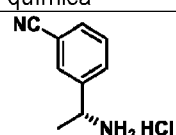
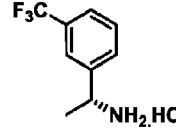
55

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 3H), 6,61 - 6,40 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,54 - 4,36 (m, 1H), 2,13 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

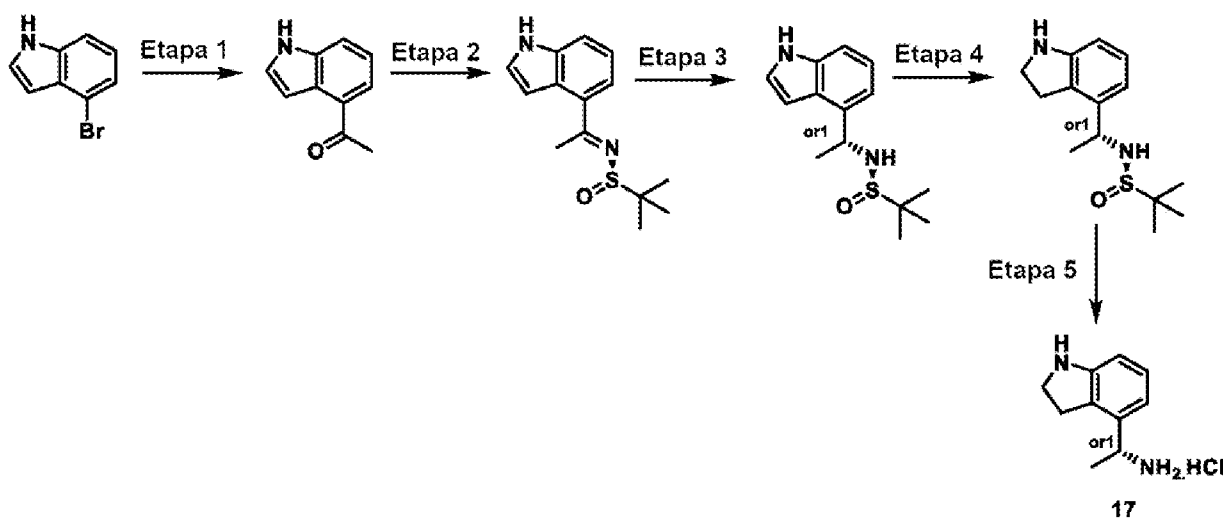
Los siguientes productos intermedios mostrados en la tabla - 1 se prepararon siguiendo el procedimiento anteriormente mencionado en el producto intermedio - 1 y usando materia prima correspondiente.

Tabla - I

5

Producto intermedio	Estructura química	Datos de RMN / CL-EM (m/z)
15		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,94 - 7,81 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
16		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 3H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 17: clorhidrato de (R/S)-1-(indolin-4-il)etan-1-amina



10

Etapa - 1: 1-(1H-indol-4-il)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-bromo-1H-indol comercialmente disponible siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

15

EM (ES+) *m/z* = 160,2 (*M*+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s.a., 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

20

Etapa - 2: (R)-N-(1-(1H-indol-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(1H-indol-4-il)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

25

EM (ES+) *m/z* = 263,15 (*M*+1).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,67 (s, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

30

Etapa - 3: (R)-N-((R/S)-1-(1H-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(1-(1H-indol-4-il)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1.

35

EM (ES+) *m/z* = 265,21 (*M*+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

5 Etapa - 4: (R)-N-((R/S)-1-(indolin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una disolución con agitación de (R)-N-((R/S)-1-(1H-indol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,3 g, 4,92 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (0,618 g, 9,83 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1,5 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el residuo bruto (1,7 g). Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0-60% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-N-((R/S)-1-(indolin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, rendimiento del 76%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,32 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,45 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,10 (s, 9H).

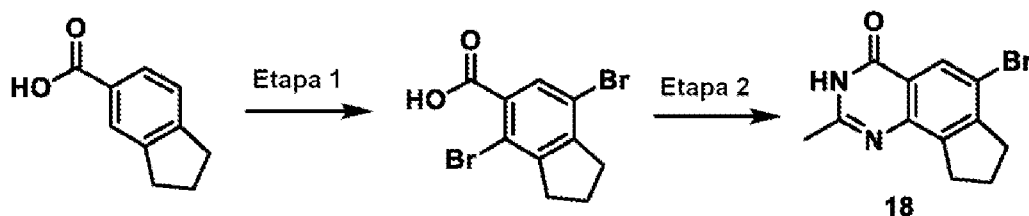
Etapa - 5: clorhidrato de (R/S)-1-(indolin-4-il)etan-1-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-((R/S)-1-(indolin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 - 8,64 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,41 - 3,21 (m, 2H), 1,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 18: 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

Ruta - I:



Etapa - 1: ácido 4,7-dibromo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico

Se añadió NBS (5,49 g, 30,8 mmol) en porciones a una disolución de ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico (comercialmente disponible) (2,00 g, 12,33 mmol) en H₂SO₄ conc. (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, después se vertió la masa de reacción sobre disolución de agua helada triturada. Se agitó la disolución durante 30 min, se filtró el sólido, se secó al aire y se precipitó con EtOAc y hexano para obtener ácido 4,7-dibromo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico (3,81 g, rendimiento del 97% (bruto)) como un sólido marrón.

EM (ES+) *m/z* = 319,94 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,71 (s, 1H), 3,11 - 3,96 (m, 4H), 2,15 - 2,04 (m, 2H).

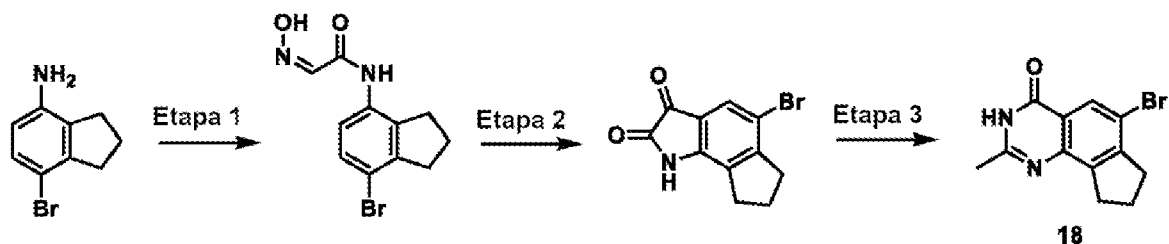
Etapa - 2: 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

Se calentó una mezcla de ácido 4,7-dibromo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxílico (70 g, 219 mmol), clorhidrato de acetamidamida (31,0 g, 328 mmol), yoduro de cobre (I) (8,33 g, 43,8 mmol) y carbonato de cesio (143 g, 438 mmol) en DMF (500 ml) a 70°C durante 16 horas. Tras completarse la reacción, se vertió la masa de reacción en agua y se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto (45,2 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna usando el 20-30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (27 g, rendimiento del 44,2%) como un sólido blanco.

EM (ES+) *m/z* = 279,15 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H).

5 Ruta – II:



Etapa - 1: N-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(hidroxiimino)acetamida

Se calentó una disolución de 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol (4,29 g, 25,9 mmol) y sulfato de sodio (26,8 g, 189 mmol) en agua DM (140 ml) hasta 40°C. Se añadieron secuencialmente una suspensión de 7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-amina (5 g, 23,57 mmol) (documento WO2017/139778A1), agua DM (38 ml) y HCl (3,93 ml, 47,1 mmol). A esta mezcla de reacción, se le añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (4,91 g, 70,7 mmol) en agua DM (21 ml). Después se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, se enfrió hasta 10°C, se filtraron los precipitados, se lavaron con agua, hexano y se secaron para proporcionar N-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(hidroxiimino)acetamida (6 g, rendimiento del 90%).

EM (ES+) *m/z* = 283,09 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 4H), 2,10 - 1,98 (m, 2H).

Etapa - 2: 5-bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopenta[g]indol-2,3-diona

A ácido sulfúrico (3,77 ml, 70,6 mmol) a temperatura ambiente se le añadió N-(7-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(hidroxiimino)acetamida (1 g, 3,53 mmol) en pequeñas porciones, después se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h sin dejar que la temperatura interna aumentara por encima de 60°C. Después se vertió la mezcla de reacción en disolución de agua con hielo y se filtró el sólido precipitado. Se disolvió el sólido residual en el 10% de MeOH/DCM y se evacuó esta mezcla a vacío. Después se agitó el residuo en acetato de etilo y se filtró, se lavó con acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (900 mg, rendimiento del 96%).

EM (ES+) *m/z* = 265,90 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,16 - 2,04 (m, 2H).

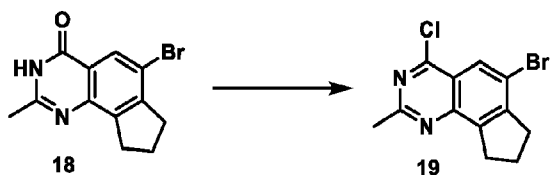
Etapa - 3: 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

A una disolución de 5-bromo-1,6,7,8-tetrahidrociclopenta[g]indol-2,3-diona (100 mg, 0,376 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadieron clorhidrato de acetamida (42,6 mg, 0,451 mmol), hidroperóxido de terc-butilo (0,102 ml, 0,564 mmol) y carbonato de sodio (119 mg, 1,127 mmol) a temperatura ambiente, se continuó la agitación durante 16 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (20 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener residuo bruto (130 mg). Se purificó este residuo mediante instrumento de cromatografía en columna (Rf200, Teledyne/Isco) sobre una columna rediseñada[®] Rf con elución en gradiente (del 0 al 40%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (90 mg, 86%).

EM (ES+) *m/z* = 279,02 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 3,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 - 2,02 (m, 2H).

Producto intermedio - 19: 6-bromo-4-cloro-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolina



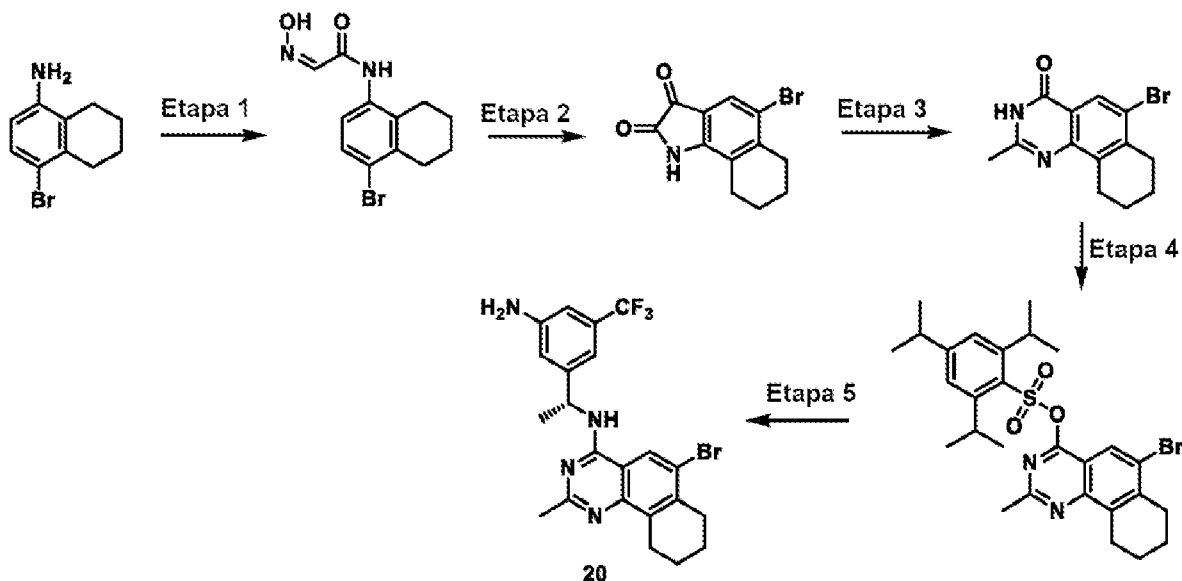
- 5 A una disolución con agitación de 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (0,290 g, 1,039 mmol) en clorobenceno (10 ml) se le añadió DIPEA (0,272 ml, 1,558 mmol) seguido por POCl_3 (0,116 ml, 1,247 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 2h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener producto bruto (0,41 g). Se purificó el residuo bruto mediante purificador Biotage usando como eluyente el 0-5% de acetato de etilo en hexano para obtener 6-bromo-4-cloro-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolina (130 mg, rendimiento del 42,0%) como sólido amarillo pálido.

EM (ES+) m/z = 299,21 (M+1).

- 15 ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H).

Producto intermedio - 20: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-amina

20



Etapa - 1: N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(hidroxiimino)acetamida

- 25 Se sintetizó el compuesto del título usando 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-amina (comercialmente disponible) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 de la ruta - II del producto intermedio - 18.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 1,74 - 1,69 (m, 4H).

Etapa - 2: 5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona

- 35 Se sintetizó el compuesto del título usando N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2-(hidroxiimino)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 de la ruta - II del producto intermedio - 18.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,75 - 2,57 (m, 4H), 1,76 - 1,71 (m, 4H).

- 40 Etapa - 3: 6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-1H-benzo[g]indol-2,3-diona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 de la ruta - II del producto intermedio - 18.

EM (ES+) m/z = 293,1 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 4H).

Etapa - 4: 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-ilo

A una suspensión con agitación de 6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ona (0,3 g, 1,023 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadieron carbonato de potasio (0,424 g, 3,07 mmol), DMAP (0,125 g, 1,023 mmol) seguido por cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (0,682 g, 2,251 mmol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado para dar residuo bruto (0,41 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente en gradiente el 0 - 15% de acetato de etilo en hexano para dar 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-ilo (0,26 g, rendimiento del 45,4%) como un sólido blanquecino.

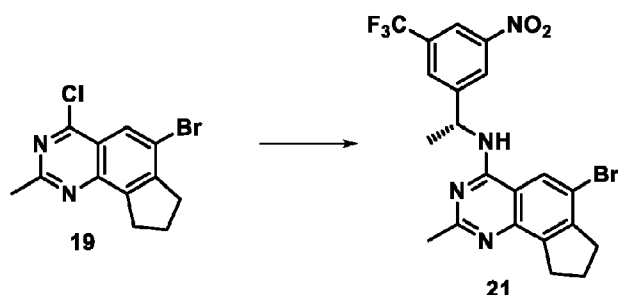
^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,23 (s, 1H), 7,22 (s, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,92 - 1,82 (m, 4H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 18H).

Etapa - 5: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-ilo (0,25 g, 0,447 mmol) en DMSO (2,5 ml) se le añadió (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (0,109 g, 0,536 mmol) seguido por trietilamina (0,498 ml, 3,57 mmol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase orgánica separada con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar residuo bruto (0,321 g). Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 0,5% de metanol en DCM para obtener (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-4-amina (0,14 g, rendimiento del 65,4%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 4H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

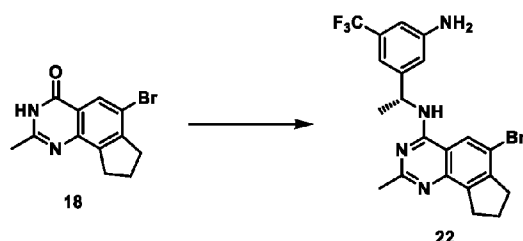
Producto intermedio - 21: (R)-6-bromo-2-metil-N-(1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina



A una disolución con agitación de 6-bromo-4-cloro-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolina (1 g, 3,36 mmol) (producto intermedio - 19) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron clorhidrato de (R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etan-1-amina (0,909 g, 3,36 mmol) y diisopropilamina (1,761 ml, 10,08 mmol) en un vial para microondas a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener 2,0 g de un compuesto bruto. Se purificó este residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 50%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar la (R)-6-bromo-2-metil-N-(1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (1,5 g, rendimiento del 90%) como un sólido amarillo pegajoso.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 2H), 5,73 - 5,55 (m, 1H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,85 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H). EM (m/z) = 495,10 (M+1).

Producto intermedio - 22: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina



5 A una disolución de 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (producto intermedio - 18) (2,0 g, 7,16 mmol) (producto intermedio - 18) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (4,75 g, 10,75 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió DBU (5,40 ml, 35,8 mmol) seguido por adición de (R/S)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (1,975 g, 9,67 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 120°C durante 2 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener residuo bruto (3,1 g). Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (1,5 g, rendimiento del 45,0%) como un aceite incoloro.

EM (ES+) m/z = 465,1 (M+).

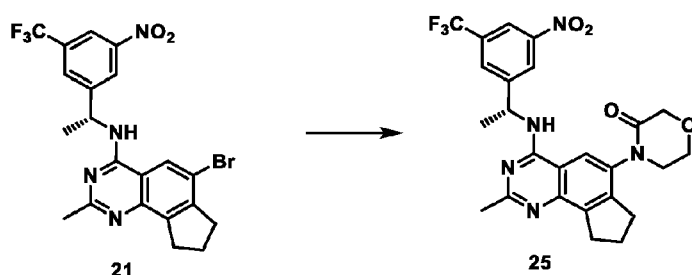
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 11,8 Hz, 3H), 3,23 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Los siguientes productos intermedios dados a conocer en la tabla - II se prepararon usando el producto intermedio 18 y una amina apropiada con un procedimiento similar al descrito anteriormente en el producto intermedio - 22.

Tabla - II

Producto intermedio	Estructura química	Datos de CL-EM (m/z)
23		476,11
24		450,10

Producto intermedio - 25: (R)-4-(2-metil-4-((1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona

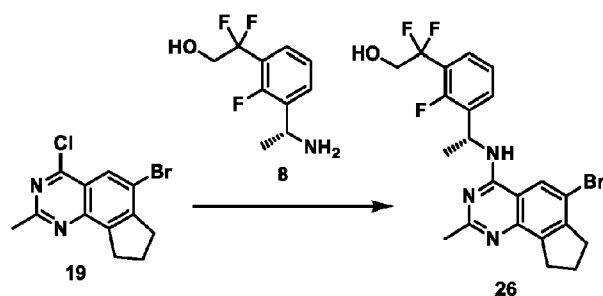


Se tomó una disolución de (R)-6-bromo-2-metil-N-(1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (producto intermedio - 21) (500 mg, 1,009 mmol), morfolin-3-ona (306 mg, 3,03 mmol), K_2CO_3 (279 mg, 2,019 mmol) en dioxano (20 ml), se desgasificó con N_2 en un vial para microondas durante 5 min, seguido por adición de $Cu(I)I$ (19,23 mg, 0,101 mmol). Se calentó la mezcla de reacción resultante a $95^\circ C$ durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener producto bruto (0,9 g). Se purificó este residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 60%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-4-(2-metil-4-((1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (450 mg, rendimiento del 86%) como sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 516,0 ($M+1$).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,62 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 5,73 - 5,64 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 4H), 3,28 - 3,19 (m, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 2H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Producto intermedio - 26: (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol



A una disolución con agitación de 6-bromo-4-cloro-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolina (producto intermedio - 19) (200 mg, 0,672 mmol) en dioxano (5,0 ml) se le añadieron (R)-2-(3-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (producto intermedio - 8) (147 mg, 0,672 mmol) y DIPEA (0,352 ml, 2,016 mmol) en un vial para microondas. Se calentó la mezcla de reacción resultante a $100^\circ C$ durante 16 h. Tras completarse el consumo del material de partida, se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener producto bruto (371 mg). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (300 mg, rendimiento del 93%).

EM (ES+) m/z = 481,11 ($M+1$).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,55 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

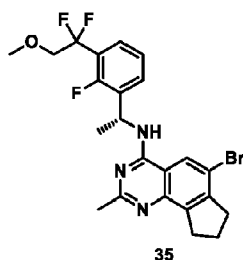
Los siguientes ejemplos dados a conocer en la tabla - III se prepararon usando un procedimiento similar descrito anteriormente en el producto intermedio - 26 y usando el producto intermedio - 19 y una amina apropiada.

Tabla – III

Producto intermedio	Estructura química	Datos de CL-EM (m/z)
27		468,0
28		429,04
29		460,10
30		510,11
31		454,11
32		466,10
33		504,18

34		482,05
----	--	--------

Producto intermedio - 35: (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

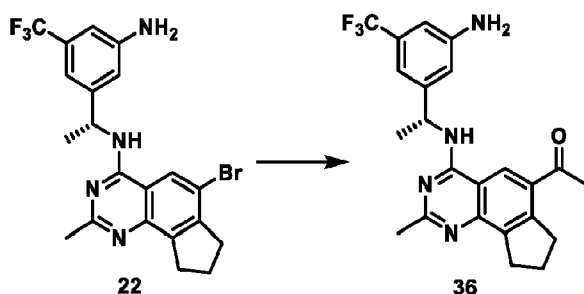


A una disolución con agitación de (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetan-1-ol (300 mg, 0,625 mmol) (producto intermedio - 26) en DCM (10 ml) se le añadieron 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (361 mg, 1,686 mmol), tetrafluoroborato de trimetiloxonio (231 mg, 1,561 mmol) a 0°C. Se agitó la masa de reacción heterogénea resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (50 ml), se filtró a través de Celite y se lavó el filtrado con disolución ac. al 10% de HCl. Se lavó de nuevo la fase orgánica separada con agua (20 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para dar producto bruto (500 mg). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente del 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar la (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (120 mg, rendimiento del 38,83%) como un líquido incoloro.

EM (ES+) m/z = 496,05 (M+2).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 - 2,60 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,26 - 3,29 (m, 1H), 3,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Producto intermedio - 36: (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etan-1-ona

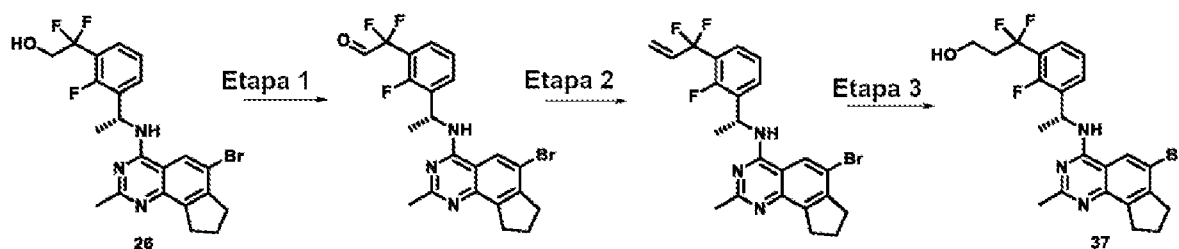


Se calentó una mezcla de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (1,8 g, 3,87 mmol) (producto intermedio - 22), tributil(1-etoxivinil)estannano (1,075 ml, 5,03 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,272 g, 0,387 mmol) en tolueno (20 ml) a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se eliminó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en HCl 2 N (10 ml) y THF (30 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a temperatura ambiente, se basificó con NaHCO₃ ac. y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener 5,5 g de compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 20 - 30% de acetato de etilo en hexano para obtener (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etan-1-ona (1,2 g, rendimiento del 72,4%) como aceite incoloro.

EM (ES+) m/z = 429,1 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,81 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 5,68 - 5,61 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Producto intermedio - 37: (R)-3-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropan-1-ol



Etapa - 1: (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetaldehído

Se tomó una disolución de cloruro de oxalilo (0,087 ml, 0,999 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78°C y se añadió DMSO anhidro (0,136 ml, 1,915 mmol) a la misma. Se mantuvo la mezcla a -60°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de ((R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetaldehído (400 mg, 0,833 mmol) (producto intermedio - 26) en diclorometano (10 ml) y se agitó vigorosamente a -60°C durante 30 min. Después de eso se añadió trietilamina (0,522 ml, 3,75 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetaldehído en bruto. Se usó el producto bruto tal cual para la siguiente etapa.

EM (ES+) m/z = 478,05 (M+).

Etapa- 2: (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoroalil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

A una suspensión de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (892 mg, 2,496 mmol) en THF (20 ml) se le añadió KHMDS (2,496 ml, 2,496 mmol) a 0°C . Se agitó la mezcla amarilla a 0°C durante 30 min. Se añadió una disolución de (R)-2-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-2,2-difluoroacetaldehído (398 mg, 0,832 mmol) en 5 ml de THF a la mezcla de reacción. Se agitó de nuevo la suspensión amarilla a temperatura ambiente durante 16 h. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 30%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoroalil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (140 mg, rendimiento del 35,3%) como sólido pegajoso incoloro.

EM (ES+) m/z = 476,1 (M+).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57 - 8,54 (m, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,47 - 6,34 (m, 1H), 5,78 - 5,68 (m, 1H), 5,67 - 5,54 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

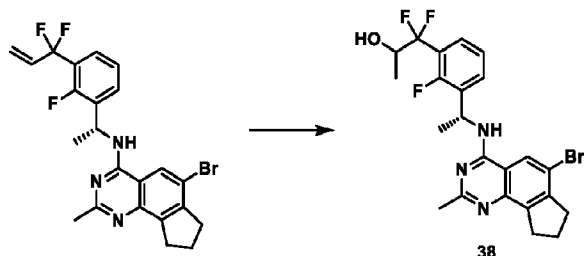
Etapa - 3: (R)-3-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropan-1-ol

Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,491 ml, 1,491 mmol) a una disolución de (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoroalil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (142 mg, 0,298 mmol) en THF (10 ml) a 0°C . Se dejó calentar la disolución resultante hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h. Se enfrió de nuevo la disolución hasta 0°C y se trató con NaOH 10 N (0,298 ml, 1,49 mmol) gota a gota, seguido por la adición lenta de H_2O_2 (0,304 ml, 2,98 mmol). Se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó de nuevo durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl al 10% (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-3-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropan-1-ol.

8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropan-1-ol en bruto (70 mg) como un sólido pegajoso verde que se usó tal cual para la siguiente etapa.

EM (ES+) m/z = 494,11 (M+).

Producto intermedio - 38: 1-(3-((R)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-1,1-difluoropropan-2-ol

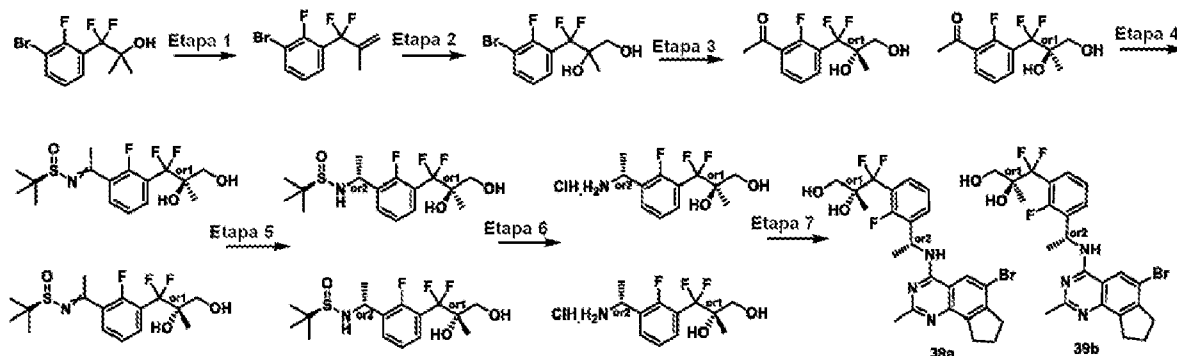


Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (8,40 ml, 8,40 mmol) a una disolución de (R)-6-bromo-N-(1-(3-(1,1-difluoroalil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (800 mg, 1,679 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 3 h. Se enfrió de nuevo la disolución hasta 0°C y se trató con NaOH 10 N (2,0 ml) gota a gota, seguido por la adición lenta de H_2O_2 (1,715 ml, 16,79 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con HCl ac. al 10% (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 1-(3-((R)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (360 mg, rendimiento del 43,4%) como sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 494,17 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (s, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 5,85 - 5,75 (m, 1H), 5,60 - 5,55 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 3H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 3H), 1,17 - 1,12 (m, 3H).

Producto intermedio - 39: 3-(3-((R/S)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 39a) y 3-(3-((S/R)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 39b)



Etapa - 1: 1-bromo-3-(1,1-difluoro-2-metilalil)-2-fluorobenceno

A una disolución de 1-(3-bromo-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol (12,5 g, 44,2 mmol) en diclorometano (130 ml) se le añadió sulfurano de Martin (29,7 g, 44,2 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 30 min. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener 21,0 g de residuo bruto. Se purificó un producto bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 2%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar el 1-bromo-3-(1,1-difluoro-2-metilalil)-2-fluorobenceno (8,1 g, rendimiento del 69,2%) como un líquido incoloro.

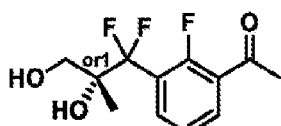
^1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,36 - 5,21 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 3H). CG-EM (m/z) = 264,10 (M+).

Etapa - 2: 3-(3-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol

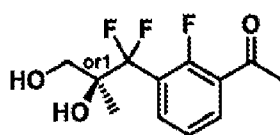
A una disolución de 1-bromo-3-(1,1-difluoro-2-metilalil)-2-fluorobenceno (7,0 g, 26,4 mmol) en acetona (60 ml) y agua (15 ml) se le añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (6,19 g, 52,8 mmol) y osmato de potasio dihidratado (0,584 g, 1,584 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 24 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con agua fría (70 ml) y se extrajo el compuesto con acetato de etilo (70 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar los 14,0 g de producto bruto. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 60%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar el 3-(3-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (6,7 g, rendimiento del 85%) como líquido marrón.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,90 - 7,79 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,38 - 3,30 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).

Etapa - 3: (R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etan-1-ona (pico - 1) y (S/R)-1-(3-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etan-1-ona (pico - 2)



Pico 1



Pico 2

Se sintetizaron los compuestos del título usando 3-(3-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1 y se separaron adicionalmente mediante cromatografía quiral (método de instrumento: MEOH_0,1%DEA_100_B_1,0ML_8MIN, velocidad de flujo: 1,00 ml/min) para proporcionar dos isómeros como pico - 1 y pico - 2 respectivamente.

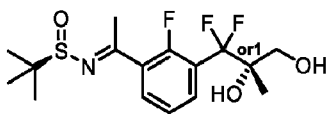
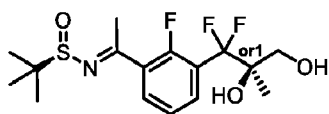
Pico - 1: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H).

Pureza quiral - 99,93%, (TR - 3,75).

Pico - 2: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 2,59 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H).

Pureza quiral - 93,76%, (TR - 4,28).

Etapa - 4: (R)-N-(1-(3-((R/S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 1) y (R)-N-(1-(3-((S/R)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 2)



Se sintetizaron los compuestos del título usando (R/S)-1-(3-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etan-1-ona (pico - 1) y (S/R)-1-(3-(1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil) etan-1-ona (pico - 2) (se continuó con el pico - 1 y el pico - 2 por separado) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 1 para proporcionar el pico - 1 y el pico - 2, respectivamente.

Pico - 1:

EM (ES+) *m/z* = 366,35 (M+1).

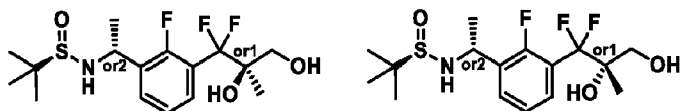
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

Pico - 2:

EM (ES+) *m/z* = 366,35 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 2,68 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

- 5 Etapa - 5: (R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 1) y (R)-N-((S/R)-1-(3-((S/R)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 2)



- 10 Se sintetizaron los compuestos del título usando (R)-N-1-(3-((R/S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 1) y (R)-N-1-(3-((S/R)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 2) (se continuó con el pico - 1 y el pico - 2 por separado) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2 para proporcionar el isómero principal del pico - 1 y el pico - 2, respectivamente.

- 15 Pico - 1:

EM (ES+) m/z = 368,35 (M+1).

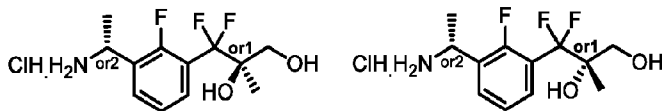
- 20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,71 - 4,65 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

Pico - 2:

- 25 EM (ES+) m/z = 368,35 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 5,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

- 30 Etapa - 6: clorhidrato de (R/S)-3-(3-((R/S)-1-aminoetil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 1) y clorhidrato de (S/R)-3-(3-((S/R)-1-aminoetil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 2)



- 35 Se sintetizaron los compuestos del título usando (R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 1) y (R)-N-((S/R)-1-(3-((S/R)-1,1-difluoro-2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (pico - 2) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

- 40 Pico - 1:

EM (ES+) m/z = 263,95 (M+1).

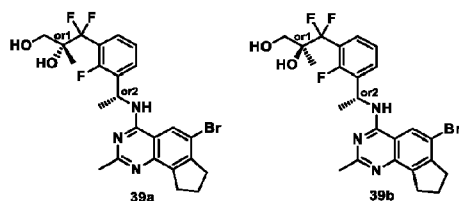
- 45 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (s, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 5,43 - 5,21 (m, 1H), 4,77 - 4,55 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H).

Pico - 2:

EM (ES+) m/z = 364,15 (M+1).

- 50 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 2H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 5,37 - 5,28 (m, 1H), 4,77 - 4,55 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H).

- 55 Etapa - 7: (R/S)-3-(3-((R/S)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 1) (39a) y (S/R)-3-(3-((S/R)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 2) (39b)

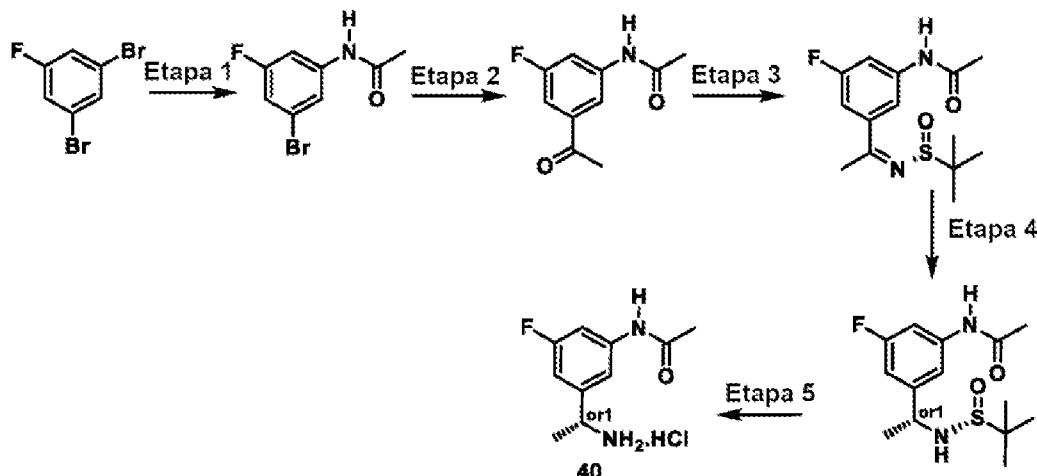


Se prepararon los compuestos del título usando el producto intermedio - 19 y clorhidrato de (R/S)-3-(3-((R/S)-1-aminoetil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 1) y clorhidrato de (S/R)-3-(3-((S/R)-1-aminoetil)-2-fluorofenil)-3,3-difluoro-2-metilpropano-1,2-diol (pico - 2) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la síntesis del producto intermedio - 21.

Producto intermedio - 39a: EM (ES+) m/z = 526,32 (M+2),

Producto intermedio - 39b: EM (ES+) m/z = 526,30 (M+2).

Producto intermedio - 40: clorhidrato de (R/S)-N-(3-(1-aminoetil)-5-fluorofenil)acetamida



Etapa - 1: N-(3-bromo-5-fluorofenil)acetamida

A un RB que contenía una disolución de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (25 g, 98 mmol) (comercialmente disponible) y acetamida (7,56 g, 128 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (48,1 g, 148 mmol). Se desoxigenó exhaustivamente la mezcla purgando nitrógeno durante 15 min y después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,803 g, 1,969 mmol) y Xantphos (1,140 g, 1,969 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el producto bruto (30 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida mediante elución en gradiente del 30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar la N-(3-bromo-5-fluorofenil)acetamida (15 g, rendimiento del 65,6%).

EM (ES+) m/z = 234,1(M+2).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H).

Etapa - 2: N-(3-acetil-5-fluorofenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-bromo-5-fluorofenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

CG-EM (m/z) = 195,15 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Etapa - 3: (R)-N-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-5-fluorofenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-acetil-5-fluorofenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 299,34 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Etapla - 4: N-(3-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-5-fluorofenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-5-fluorofenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 301,28 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 5,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,38 - 7,28 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

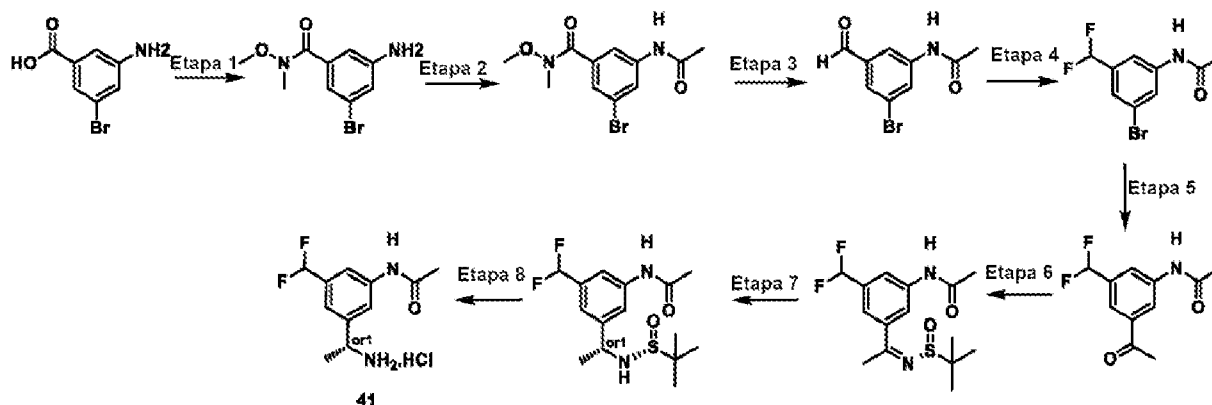
Etapla - 5: clorhidrato de (R/S)-N-(3-(1-aminoetil)-5-fluorofenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-5-fluorofenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 301,28 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,71 - 8,47 (m, 3H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 41: clorhidrato de (R/S)-N-(3-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida



Etapla - 1: 3-amino-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida

A una disolución con agitación de ácido 3-amino-5-bromobenzoico (24 g, 111 mmol) (comercialmente disponible) en DMF (10 ml) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (108 g, 1111 mmol) y DIPEA (233 ml, 1333 mmol), se agitó esta mezcla durante 15 min seguido por adición de HATU (46,5 g, 122 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la masa de reacción resultante a 25°C durante 16 h. Tras completarse el consumo del material de partida, se enfrió la masa de reacción hasta 0°C, se añadió agua fría, se precipitó el producto sólido obtenido. Se filtró el producto sólido y se secó a vacío para proporcionar 3-amino-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida (28 g, rendimiento del 97%) como sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 260,96 (M+2).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,83 - 6,81 (m, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Etapla - 2: 3-acetamido-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida

A una disolución con agitación de 3-amino-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida (28 g, 108 mmol) en DCM (200 ml) se le añadieron DIPEA (37,7 ml, 216 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (0,660 g, 5,40 mmol) a temperatura ambiente. Se enfrió la masa de reacción hasta 0°C y después se añadió cloruro de acetilo (9,22 ml, 130 mmol) gota a

gota. Se dejó llegar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió el DCM (500 ml) y se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la masa en bruto (32 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 30% de acetato de etilo en hexano como elución en gradiente para proporcionar 3-acetamido-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida (12 g, rendimiento del 36,9%) como sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 303,21 (M+2).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,01 - 8,00 (m, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Etapas - 3: N-(3-bromo-5-formilfenil)acetamida

A una disolución con agitación de 3-acetamido-5-bromo-N-metoxi-N-metilbenzamida (12 g, 39,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió DIBAL-H 1 M en tolueno (47,8 ml, 47,8 mmol) gota a gota a -78°C durante 30 min. Se agitó la masa de reacción resultante durante 3 h a la misma temperatura. Tras completarse el consumo del material de partida, se vertió la masa de reacción en disolución saturada de cloruro de amonio helada y se diluyó con acetato de etilo (900 ml). Se separaron las fases, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la masa en bruto (18 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 50% de EtOAc en hexano como eluyente en gradiente para proporcionar N-(3-bromo-5-formilfenil)acetamida (6 g, rendimiento del 62,2%) como sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 244,1 (M+2).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

Etapas - 4: N-(3-bromo-5-(difluorometil)fenil)acetamida

Se añadió DAST (13,64 ml, 103 mmol) gota a gota a una disolución enfriada (-15°C) de N-(3-bromo-5-formilfenil)acetamida (5 g, 20,66 mmol) en DCM (100 ml). Se agitó la mezcla durante 15 min y después se dejó llegar hasta temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se vertió la mezcla en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio helada (100 ml) y se extrajo el producto en DCM (100 ml x 2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 10% de acetato de etilo en hexano como eluyente en gradiente para proporcionar N-(3-bromo-5-(difluorometil)fenil)acetamida (0,7 g, rendimiento del 12,83%).

EM (ES+) m/z = 266,1 (M+2).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,03 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H).

Etapas - 5: N-(3-acetil-5-(difluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-bromo-5-(difluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

EM (ES+) m/z = 228,2 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,12 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Etapas - 6: (R)-N-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-acetil-5-(difluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 331,34 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 8,12 - 8,10 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,11 (t, *J* = 55,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Etapas - 7: N-(3-((R/S)-1-((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(3-(1-((terc-butilsulfinil)imino)etil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 333,40 (M+1).

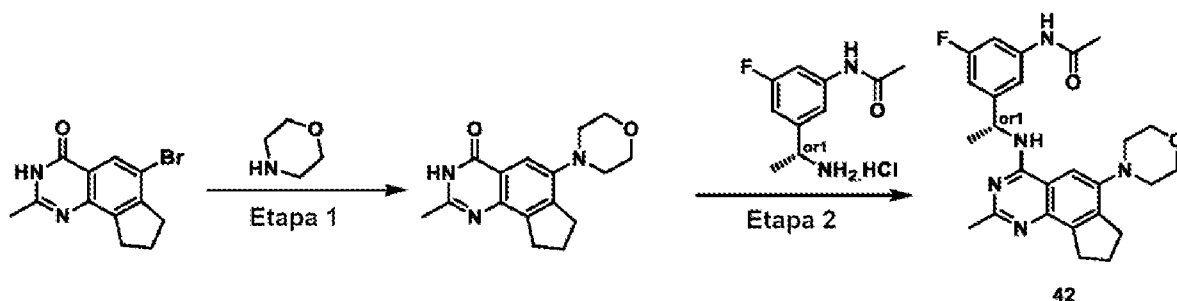
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,81 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,00 (t, J = 55,9 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H).

Etapa - 8: clorhidrato de (R/S)-N-(3-(1-aminoetil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-((R/S)-1-(((R)-terc-butilsulfinil)amino)etil)-5-(difluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 8,53 - 8,36 (m, 3H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 7,05 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,31 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 42: (R/S)-N-(3-fluoro-5-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida



Etapa - 1: 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

A una disolución con agitación de 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (5 g, 17,91 mmol) (producto intermedio - 18) en NMP (200 ml) se le añadieron Pd₂(dba)₃ (1,640 g, 1,791 mmol), BINAP (2,231 g, 3,58 mmol) y terc-butoxido de sodio (3,44 g, 35,8 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se diluyó el filtrado con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Se lavó la fase orgánica mediante agua (100 ml), salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para obtener producto bruto (5,4 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 al 80% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (1,8 g, rendimiento del 35,2%) como un sólido gris.

EM (ES+) m/z = 286,34 (M+1).

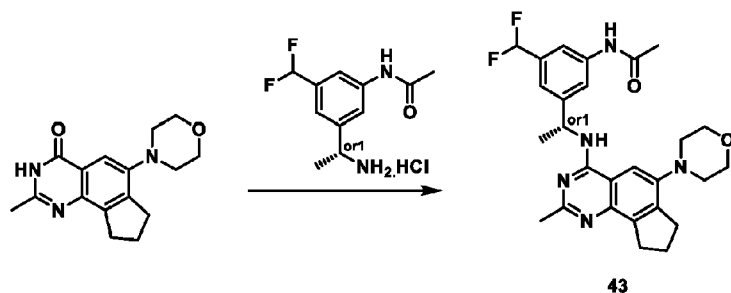
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,79 - 3,74 (m, 4H), 3,07 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 2H).

Etapa - 2: (R/S)-N-(3-fluoro-5-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida

A una disolución con agitación de 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (0,25 g, 0,876 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DBU (1,321 ml, 8,76 mmol) y BOP (0,581 g, 1,314 mmol) secuencialmente y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente seguido por adición de clorhidrato de (R/S)-N-(3-(1-aminoetil)-5-fluorofenil)acetamida (0,306 g, 1,314 mmol) (producto intermedio - 40). Se calentó la mezcla resultante a 120°C durante 2 h. Se dejó llegar la masa de reacción hasta TA y se vertió en agua helada (20 ml). Se precipitó el sólido amarillo, se filtró y se secó. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la masa en bruto (300 mg) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 100% de acetato de etilo en hexano como eluyente en gradiente para proporcionar (R/S)-N-(3-fluoro-5-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida (0,2 g, rendimiento del 49,2%) como sólido marrón.

EM (ES+) m/z = 464,23 (M+1).

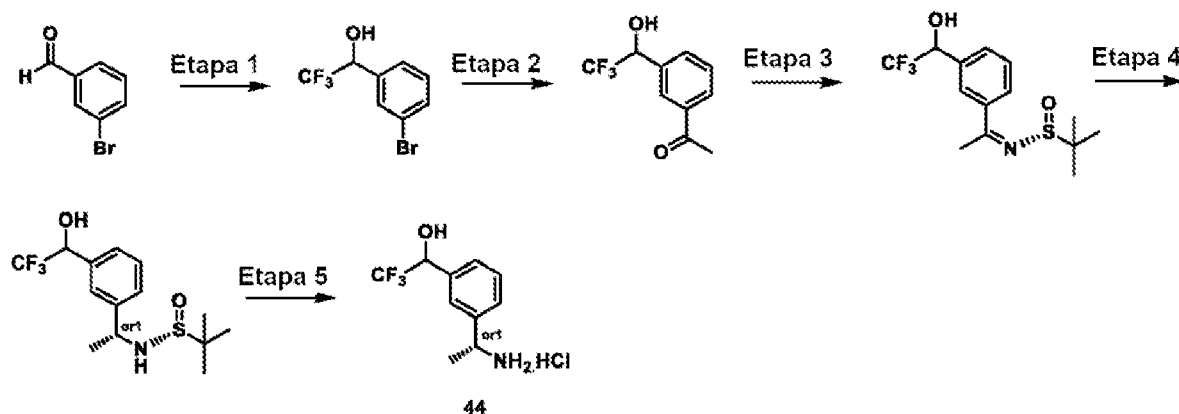
Producto intermedio - 43: (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida



Se sintetizó el compuesto del título usando 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 42.

EM (ES+) m/z = 496,24 (M+1).

Producto intermedio - 44: clorhidrato de 1-(3-((R/S)-1-aminoetil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol



Etapa - 1: 1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

A una disolución con agitación de 3-bromobenzaldehído (12 g, 64,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (13,83 g, 97 mmol) y una cantidad catalítica de TBAF (12,97 ml, 12,97 mmol) a 0°C. Se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con disolución de HCl 3 N (30 ml) y después se agitó durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener producto bruto (22 g). Se purificó este residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando el 0 - 20% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar 1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (13 g, rendimiento del 79%) como un líquido marrón claro.

CG-EM (m/z) = 255,97 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,00 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H).

Etapa - 2: 1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 1.

CG-EM (m/z) = 218,13 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 - 8,05 (m, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 6,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).

Etapa - 3: (R/S)-2-metil-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etiliden)propano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 321,28 (M+).

Etapa - 4: (R/S)-2-metil-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etiliden)propano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-2-metil-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etiliden)propano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 323,97 (M+).

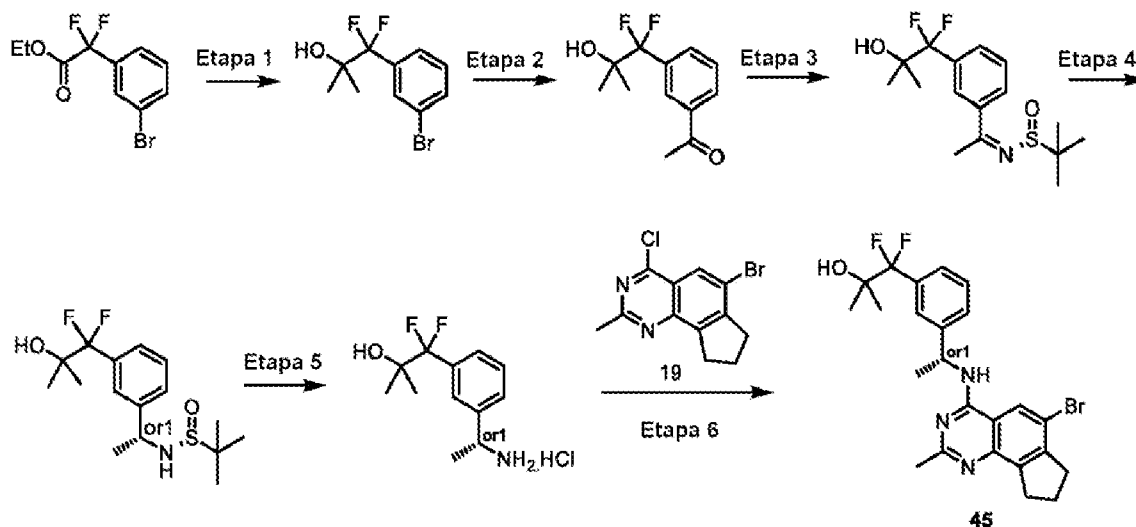
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 6,89 - 6,76 (m, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 5,18 - 5,05 (m, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H).

Etapa - 5: clorhidrato de 1-(3-((R/S)-1-aminoetil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-2-metil-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etiliden)propano-2-sulfonamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 1.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 - 8,26 (m, 3H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Producto intermedio - 45: (R/S)-1-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol



Etapa - 1: 1-(3-Bromofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título a partir de 2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo comercialmente disponible siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa-1 del producto intermedio-2.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 6H).

Etapa - 2: 1-(3-(1,1-difluoro-2-hidrox-2-metilpropil)fenil)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-bromofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 2.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 6H).

Etapa - 3: (R/S)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-hidrox-2-metilpropil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)etan-1-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del producto intermedio - 2.

CL-EM m/z = 332,28 ($M+1$).

Etapa - 4: (R/S)-2-metil-N-((R/S)-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoro-2-hidroxietil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

CL-EM m/z = 334,11 ($M+1$).

Etapa - 5: clorhidrato de (R/S)-1-(3-(1-aminoetil)fenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-2-metil-N-((R/S)-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoro-2-hidroxietil)fenil)etil)propano-2-sulfinamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del producto intermedio - 2.

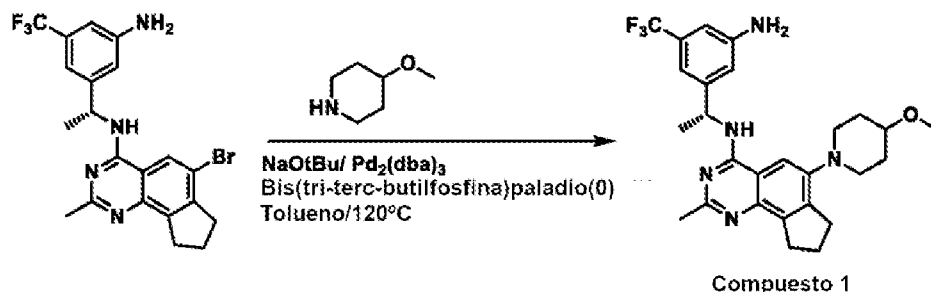
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 - 8,53 (m, 3H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 - 1,13 (m, 6H).

Etapa - 6: (R/S)-1-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando clorhidrato de (R/S)-1-(3-(1-aminoetil)fenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol y producto intermedio - 19 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio - 21.

CL-EM m/z = 492,11 ($M+2$).

Ejemplo - 1: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 1)



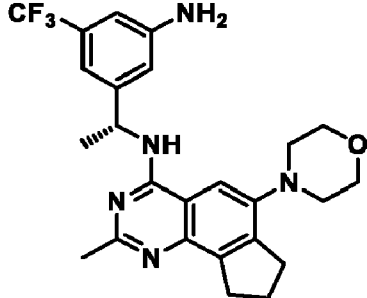
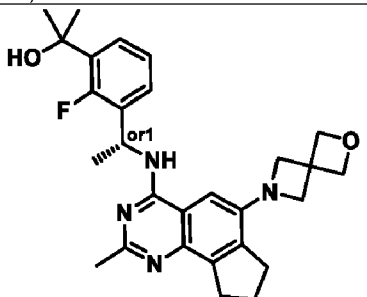
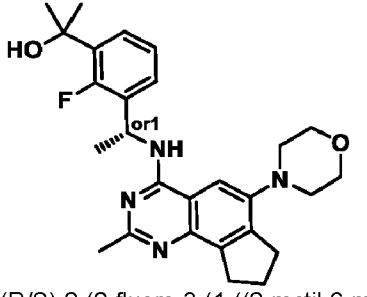
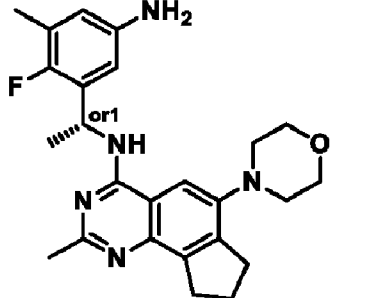
Se desgasificó una disolución de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (200 mg, 0,430 mmol) (producto intermedio - 22), 4-metoxipiperidina (49,5 mg, 0,430 mmol), terc-butoxido de sodio (83 mg, 0,860 mmol) y 2-di-*t*-butilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (29,4 mg, 0,086 mmol) en dioxano (10 ml) con N_2 durante 15 min seguido por adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0,086 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (40 ml) y se filtró a través de Celite, se lavó el residuo con acetato de etilo (20 ml x 2). Se concentró el filtrado a vacío para obtener producto bruto (291 mg). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 al 0,5% de MeOH en DCM para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (21 mg, rendimiento del 9,78%).

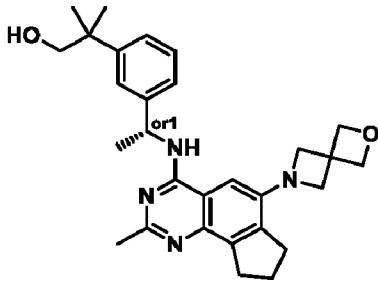
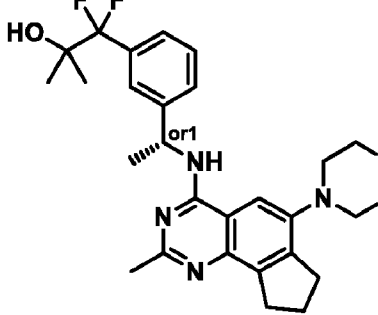
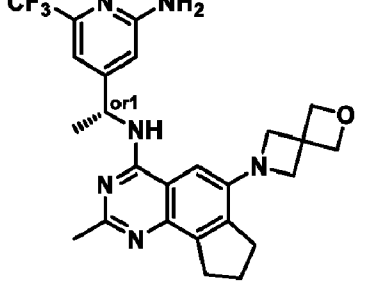
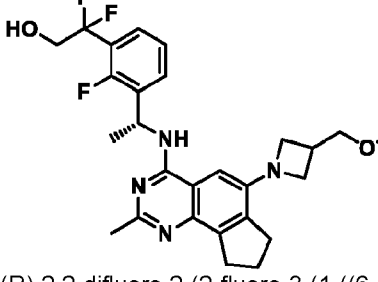
EM (ES^+) m/z = 500,24 ($M+1$).

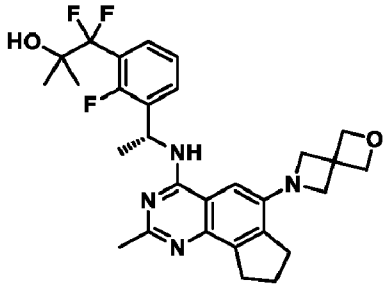
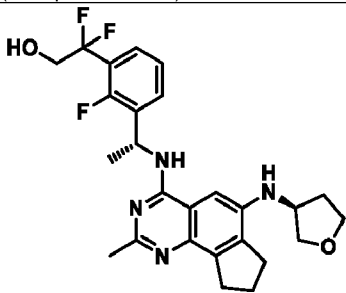
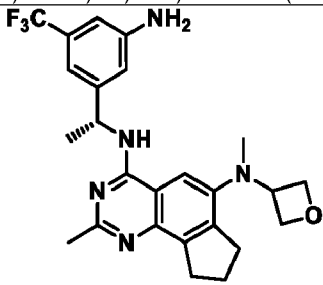
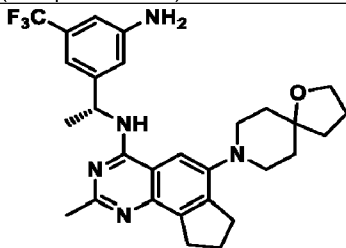
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,54 (s.a., 1H), 6,88 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (s, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,63 - 5,56 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

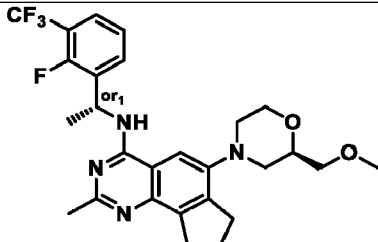
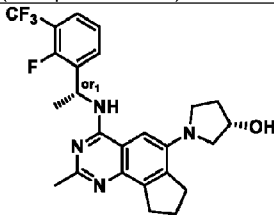
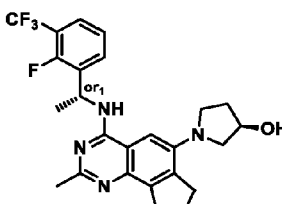
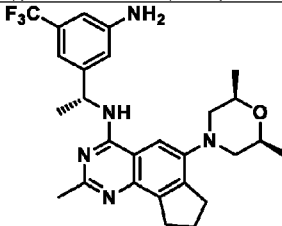
Los ejemplos dados a conocer en la tabla - IV se prepararon usando el procedimiento similar descrito anteriormente en el ejemplo - 1 y usando una amina apropiada comercialmente disponible.

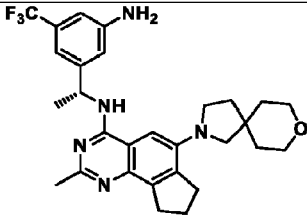
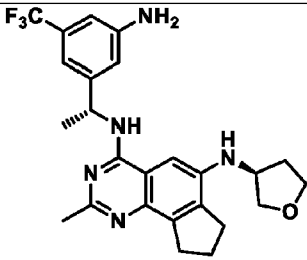
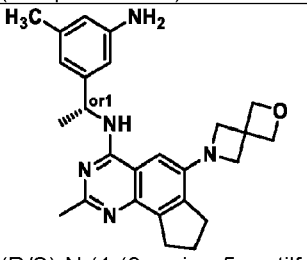
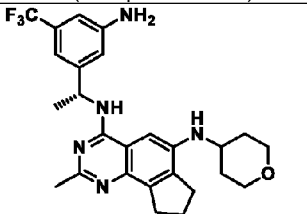
Tabla – IV

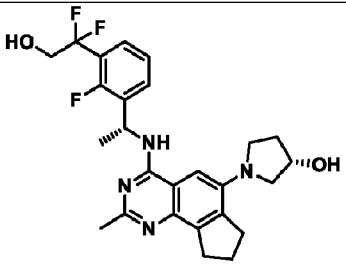
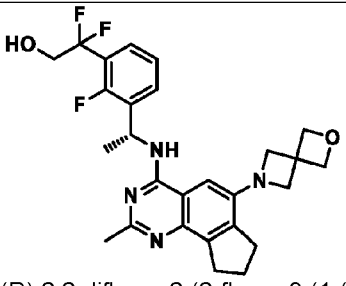
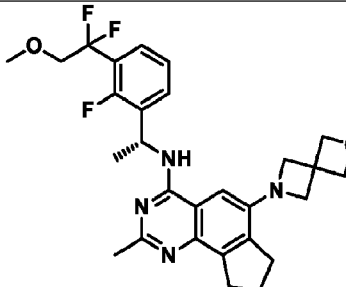
Ejemplo	Estructura química	Datos de CL-EM y ¹ H-RMN
2	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 2)	EM (ES+) m/z = 472,30 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 4H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,57 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
3	 (R/S)-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 3)	EM (ES+) m/z = 477,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,59 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 6,00 - 5,83 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,29 - 4,14 (m, 4H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
4	 (R/S)-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 4)	EM (ES+) m/z = 465,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,74 (s.a., 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 5,94 (s.a., 1H), 5,25 (s, 1H), 3,82 - 8,80 (m, 4H), 3,24 - 2,93 (m, 8H), 2,51 - 2,47 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,52 - 1,50 (m, 6H).
5	 (R/S)-N-(1-(5-amino-2-fluoro-3-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 5)	EM(ES+) m/z = 436,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,44 - 6,42 (m, 1H), 6,30 - 6,26 (m, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 4H), 3,25 - 2,87 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

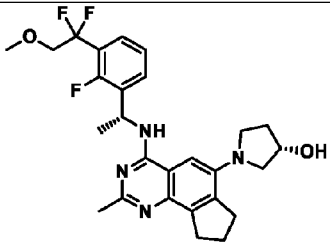
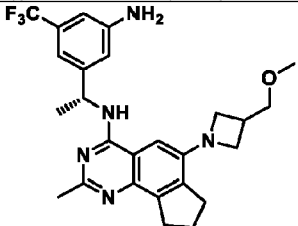
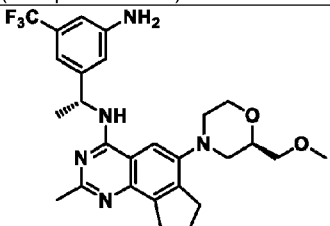
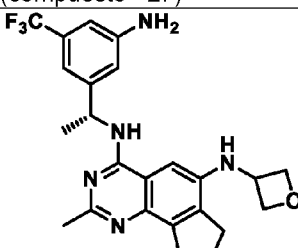
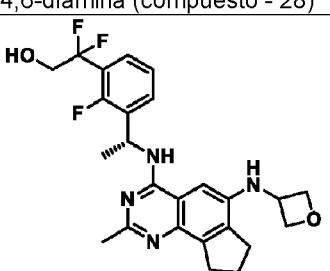
6	 (R/S)-2-metil-2-(3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 6)	EM (ES+) m/z = 473,36 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (s.a., 1H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,65 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,39 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (s, 6H).
7	 (R/S)-1,1-difluoro-2-metil-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 7)	EM (ES+) m/z = 497,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14-8,13 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,70-5,63 (1H), 5,23 (s, 1H), 3,79-3,10 (m, 4H), 3,09-3,03 (m, 2H), 3,02-3,01 (m, 4H), 2,96-2,36 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 6H).
8	 (R/S)-N-(1-(2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 8)	EM (ES+) m/z = 485,05 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,88 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,57 - 5,42 (m, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,21 - 4,10 (m, 4H), 3,06 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
9	 (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 9)	EM (ES+) m/z = 501,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,95 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,83 - 5,81 (m, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,56 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08 - 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 - 2,05 (m, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

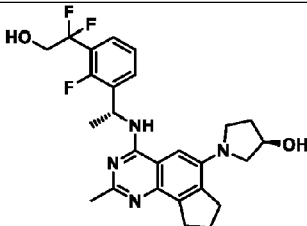
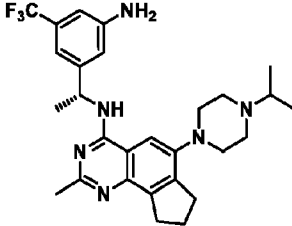
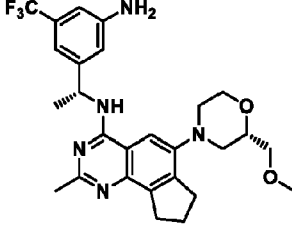
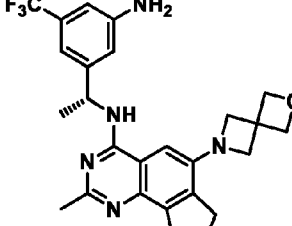
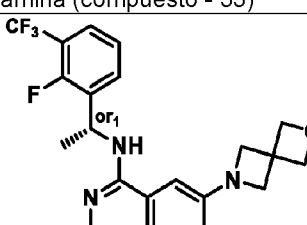
10	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 10)	EM (ES+) m/z = 527,24 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,31 - 4,04 (m, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
11	 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 11)	EM (ES+) m/z = 487,17 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,85 - 5,83 (m, 1H), 5,73 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 - 4,14 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 3H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,39 - 2,37 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
12	 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶,2-dimetil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 12)	EM (ES+) m/z = 472,2 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 2H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
13	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 13)	EM (ES+) m/z = 526,19 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,64 - 5,51 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 4H), 3,06 - 2,94 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 6H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

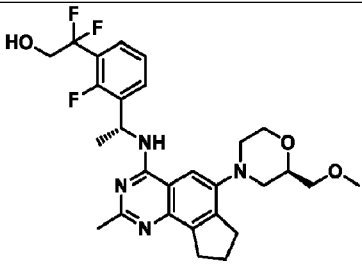
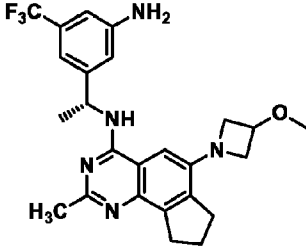
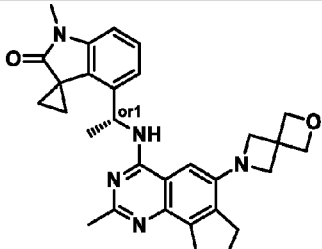
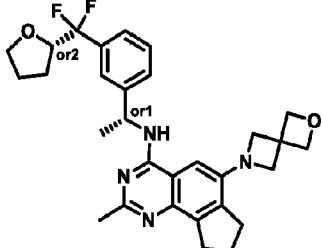
14	 N-((R/S)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 14)	EM (ES+) m/z = 519,07(M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 4H), 3,20 - 3,18 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,64 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
15	 (S)-1-(4-(((R/S)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 15)	EM (ES+) m/z = 475,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 4,97 (t, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 - 2,03 (m, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
16	 (R)-1-(4-(((R/S)-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 16)	EM (ES+) m/z = 475,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 4,97 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 3,68 - 3,66 (m, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
17	 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 17)	EM (ES+) m/z = 500,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,68 - 5,50 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,24 - 3,21 (m, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 5H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 1,57 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,20 - 1,16 (m, 6H).

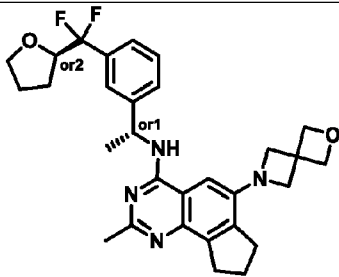
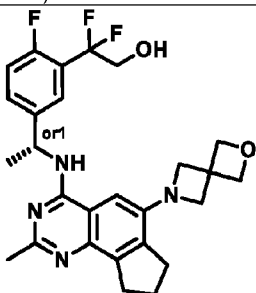
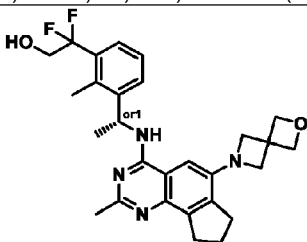
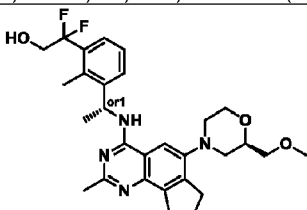
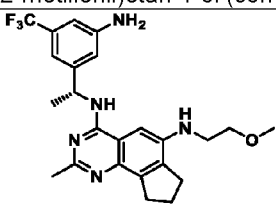
18	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto -18)	EM (ES+) m/z = 526,19 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,62 - 5,57 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,63 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,28 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 4H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
19	 N^4-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N^6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 19)	EM (ES+) m/z = 472,2 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,63 - 5,60 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,92 - 3,87 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
20	 (R/S)-N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 20)	EM (ES+) m/z = 430,17 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,51 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
21	 (R)-N^4-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N^6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 21)	EM (ES+) m/z = 486,17 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,66 - 5,59 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,97 - 1,93 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,55 - 1,47 (m, 2H).

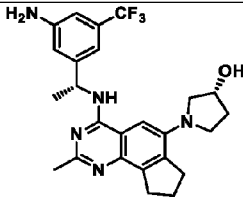
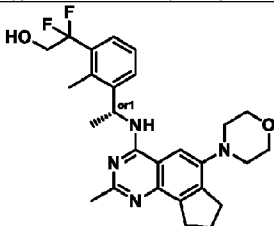
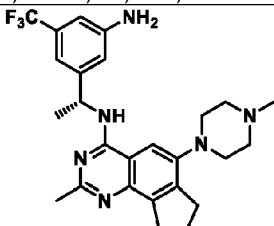
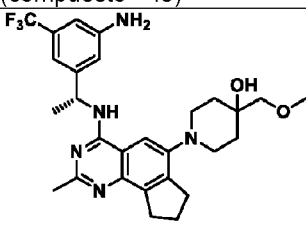
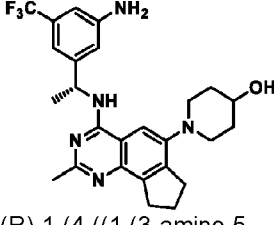
22	 (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 22)	EM (ES+) m/z = 487,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 - 5,82 (m, 1H), 5,74 - 5,71 (m, 1H), 4,99 - 4,96 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,56 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,06 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
23	 (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 23)	EM (ES+) m/z = 499,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,00 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
24	 (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxi)etil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 24)	EM (ES+) m/z = 512,36 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,21 - 4,12 (m, 4H), 4,01 - 3,98 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

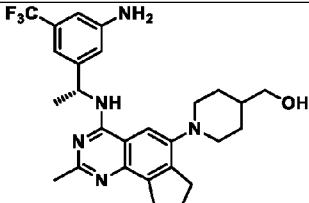
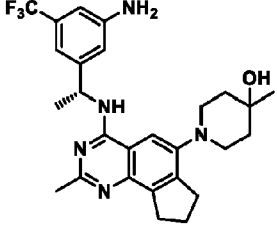
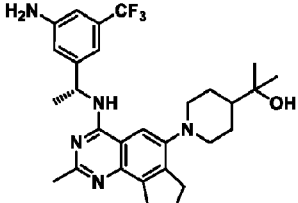
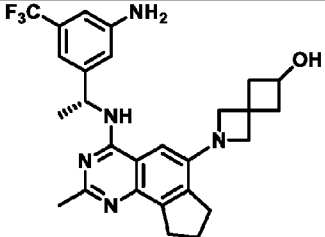
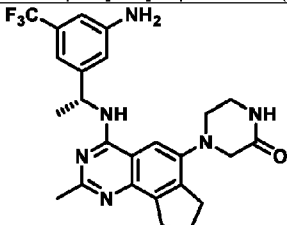
25	 (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 25)	EM (ES+) m/z = 501,3 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 - 5,77 (m, 1H), 4,97 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,37 (s, 3H) 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 3,06 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,89 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
26	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 26)	EM (ES+) m/z = 486,2 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,62 - 5,49 (m, 3H), 4,01 - 4,06 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
27	 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 27)	EM (ES+) m/z = 516,3 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,61 - 5,58 (m, 3H), 3,98 - 3,95 (m, 2H), 3,86 - 3,66 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,13 - 3,10 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,81 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
28	 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 28)	EM (ES+) m/z = 458,2 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (s, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 3H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,65 - 5,49 (m, 3H), 4,97 - 4,91 (m, 2H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
29	 (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(oxetan-3-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 29)	EM (ES+) m/z = 473,2 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,01 - 5,97 (m, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 4,99 - 4,96 (m, 2H), 4,93 - 4,86 (m, 1H), 4,64 - 4,60 (m, 1H), 4,58 - 4,54 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

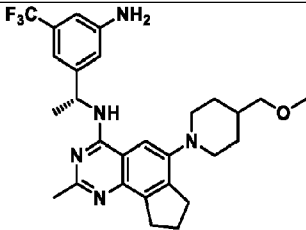
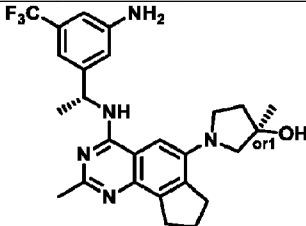
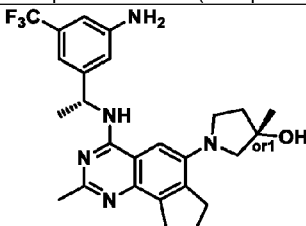
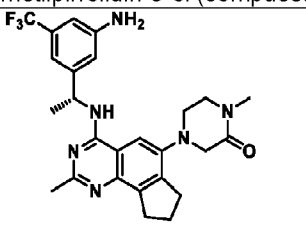
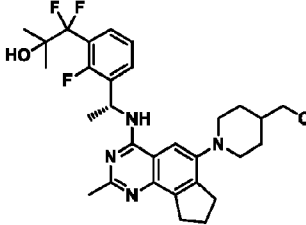
30	 (R)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 30)	EM (ES+) m/z = 487,24 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 - 5,82 (m, 1H), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 4,99 - 4,95 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 - 1,96 (m, 3H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
31	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 31)	EM (ES+) m/z = 512,43 (M+). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 5,56 - 5,52 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,67 (s, 4H), 2,40 - 2,36 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,08 - 1,00 (m, 6H).
32	 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((S)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 32)	EM (ES+) m/z = 515,57 (M+). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 5,64 - 5,49 (m, 3H), 3,97 - 3,94 (m, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,46 - 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
33	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 33)	EM (ES+) m/z = 483,99 (M+). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 5,57 - 5,61 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,13 (s, 4H), 3,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
34	 (R/S)-N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 34)	EM (ES+) m/z = 487,24 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 3,08 - 3,01 (m, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

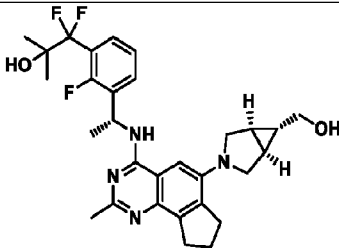
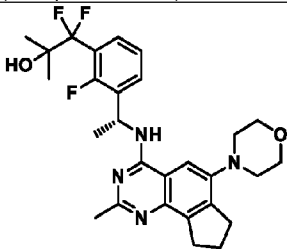
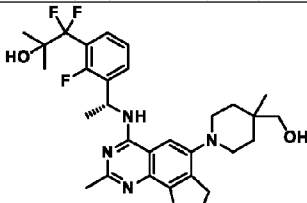
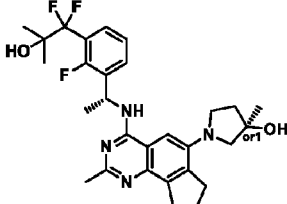
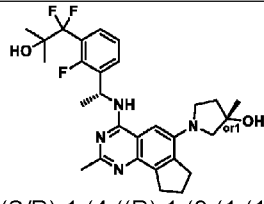
35	 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 35)	EM (ES+) m/z = 531,19 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 3,98 - 3,96 (m, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 3H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 3,20 - 3,17 (m, 1H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,61 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
36	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 36)	EM (ES+) m/z = 472,23 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,57 - 5,54 (m, 3H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,06 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
37	 (R/S)-1'-metil-4'-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (compuesto - 37)	EM (ES+) m/z = 496,30 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 - 6,90 (m, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 4,77 (s, 4H), 4,19 - 4,13 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 5H).
38	 N-((R/S)-1-(3-(difluoro((R/S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 38)	EM (ES+) m/z = 521,3 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,63 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

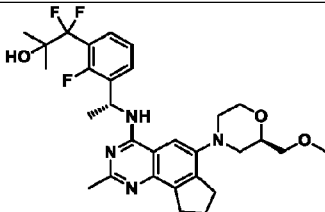
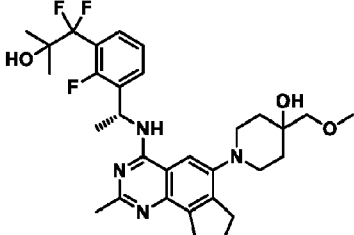
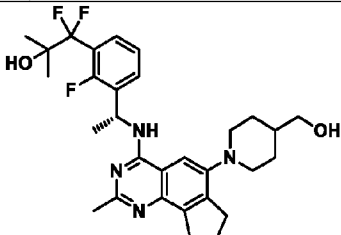
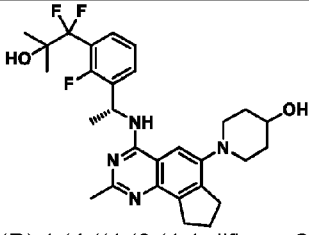
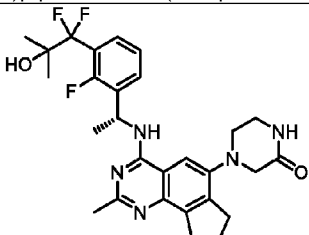
39	 N-((S/R)1-(3-(difluoro((S/R)-tetrahydrofuran-2-yl)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 39)	EM (ES+) m/z = 521,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,05 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 1H), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
40	 (R/S)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-5-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-yl)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 40)	EM (ES+) m/z = 499,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,15 (s, 4H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
41	 (R/S)-2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-yl)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-yl)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 41)	EM (ES+) m/z = 495,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 5,67 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,22 - 4,06 (m, 4H), 3,99 - 3,81 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,93 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
42	 2,2-difluoro-2-(3-((R/S)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-yl)amino)etil)-2-metilfenil)etan-1-ol (compuesto - 42)	EM (ES+) m/z = 527,3(M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 3H), 3,84 - 3,67 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 - 3,15 (m, 1H), 3,09 - 3,07 (m, 2H), 2,96 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 4H).
43	 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(2-metoxietil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 43)	EM (ES+) m/z = 460,17(M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 6,69 (t, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,68 - 5,42 (m, 3H), 5,09 - 5,06 (m, 1H), 3,63 - 3,61 (m, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,10 - 3,08 (m, 2H), 2,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H).

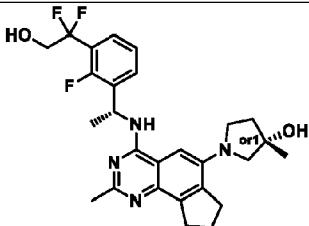
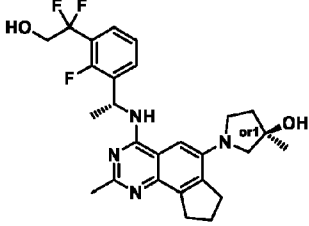
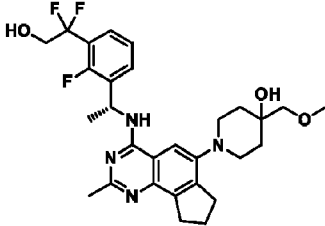
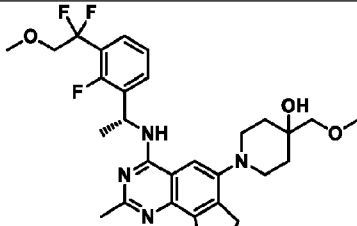
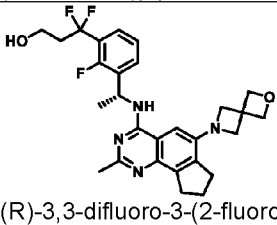
44	 (R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 44)	EM (ES+) m/z = 472,23 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,71 - 5,44 (m, 3H), 4,96 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,30 - 2,96 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
45	 (R/S)-2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 45)	EM (ES+) m/z = 482,67(M+). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 5,70 - 5,66 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,81 - 3,77 (m, 4H), 3,11 - 3,00 (m, 6H), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
46	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 46)	EM (ES+) m/z = 485,18 (M+1). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 10,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,88 - 5,69 (m, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 4H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 4H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
47	 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 47)	EM (ES+) m/z = 530,3 (M+). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,69 - 6,68 (m, 1H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 6H), 2,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 5H).
48	 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 48)	EM (ES+) m/z = 486,2 (M+). ^1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,61 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 5H).

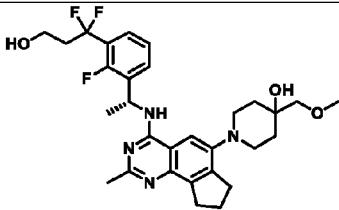
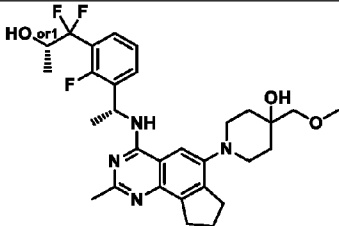
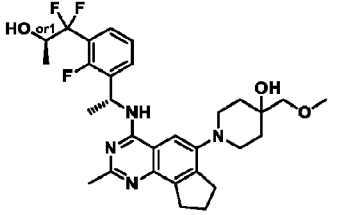
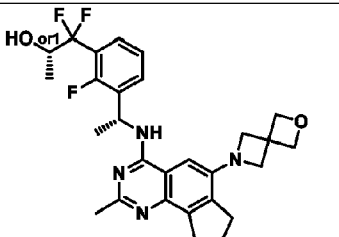
49	 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)metanol (compuesto - 49)	EM (ES+) m/z = 500,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 5,63 - 5,56 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,52 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 3,09 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 4H), 1,40 - 1,28 (m, 2H).
50	 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (compuesto - 50)	EM (ES+) m/z = 500,24 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,08 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,64 - 5,49 (m, 3H), 4,30 (s, 1H), 3,20 - 2,98 (m, 6H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 4H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H).
51	 (R)-2-(1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)propan-2-ol (compuesto - 51)	EM m/z = 528,30 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 5,65 - 5,55 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,10 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,51 - 1,24 (m, 5H), 1,10 (s, 6H).
52	 (R)-2-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol (compuesto - 52)	EM (ES+) m/z = 498,42 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 3H), 5,07 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,04 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,12 - 1,95 (m, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
53	 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto - 53)	EM (ES+) m/z = 485,36 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 3,00 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).

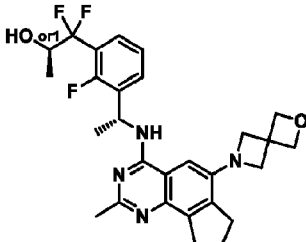
54	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 54)	EM (ES+) m/z = 514,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 5H), 3,09 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H).
55a Pico-1	 (R/S)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 55a)	EM (ES+) m/z = 486,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,02 (s.a., 1H), 6,99 - 6,97 (m, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,85 - 6,86 (m, 1H), 6,70 - 6,69 (m, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,72 - 7,64 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 3H), 3,23 - 2,90 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 1,79 (m, 4H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H). TR quiral: 5,13 min, pureza quiral: 99,96%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ML_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
55b Pico-2	 (S/R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 55b)	EM (ES+) m/z = 486,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,02 (s.a., 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,85 - 6,86 (m, 1H), 6,70 - 6,69 (m, 1H), 5,66 - 5,57 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,72 - 7,64 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 3H), 3,23 - 2,90 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 1,79 (m, 4H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H). TR quiral: 6,16 min, pureza quiral: 97,18%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ML_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
56	 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiperazin-2-ona (compuesto - 56)	EM (ES+) m/z = 499,42 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 6,98 - 6,80 (m, 2H), 6,77 - 6,61 (m, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 3H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
57	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 57)	EM (ES+) m/z = 557,18(M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 5H), 3,12 - 3,03 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

58	 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((1R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 58)	EM (ES+) m/z = 541,30 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,53 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (s, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,13 - 3,00 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 1H).
59	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 59)	EM (ES+) m/z = 514,68 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 2H), 5,95 - 5,79 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57 - 3,27 (m, 2H), 3,18 - 3,01 (m, 5H), 3,00 - 2,88 (m, 3H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).
60	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((1-((4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 60)	EM (ES+) m/z = 557,20 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,58 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 3,27 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 4H), 2,99 - 2,88 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,46 - 1,37 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).
61a Pico-1	 (R/S)-1-(4-((R)-1-(3-((1-((1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 61a)	EM (ES+) m/z = 529,19 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,01 (s.a., 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 2,90 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 1,84 (m, 5H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). TR quiral: 3,76 min, pureza quiral: 99,44%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ME_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
61b Pico-2	 (S/R)-1-(4-((R)-1-(3-((1-((1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 61b)	EM (ES+) m/z = 529,19 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s.a., 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 2,90 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 1,84 (m, 5H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). TR quiral: 4,77 min, pureza quiral: 99,44%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ME_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.

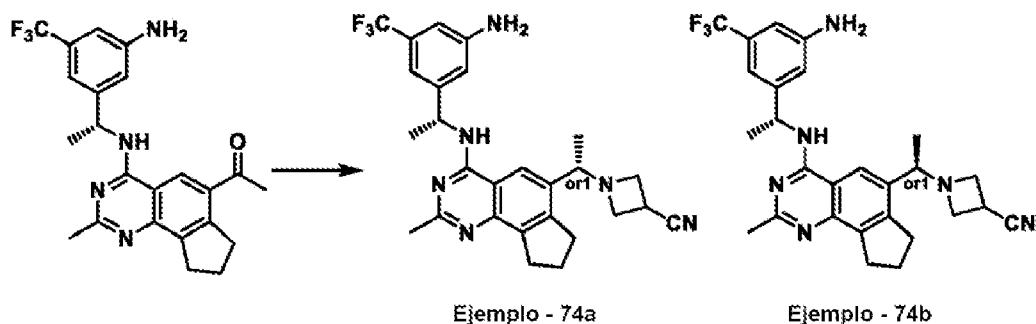
62	 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 62)	EM (ES+) m/z = 559,18 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (s.a., 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 5,88 - 5,75 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
63	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 63)	EM (ES+) m/z = 573,12 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 5H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,52 (m, 5H), 1,24 (s, 6H), 1,21 (s, 3H).
64	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 64)	EM (ES+) m/z = 543,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,75 - 2,62 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
65	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 65)	EM (ES+) m/z = 529,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
66	 (R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto-66)	EM (ES+) m/z = 528,44 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,33 - 8,18 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 5,89 - 5,74 (m, 1H), 5,36 (s.a., 1H), 3,71 (s, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

67a Pico-1	 (R/S)-1-(4-((R)-1-(3-(1-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpírrolidin-3-ol)fenil)propan-1-ol (compuesto - 67a)	EM (ES+) m/z = 501,30 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,84 - 5,79 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 3,51 - 2,91 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 1,79 (m, 4H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H). TR quiral: 5,81 min, pureza quiral: 98,76%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ME_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
67b Pico-2	 (S/R)-1-(4-((R)-1-(3-(1-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpírrolidin-3-ol)fenil)propan-1-ol (compuesto - 67b)	EM (ES+) m/z = 501,30 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 3,51 - 2,91 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,14 - 1,79 (m, 4H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H). TR quiral: 7,171 min, pureza quiral: 98,76%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ME_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
68	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol)fenil)propan-1-ol (compuesto - 68)	EM (ES+) m/z = 545,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,18 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,87 - 5,79 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 6H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 5H).
69	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxi)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol)fenil)propan-1-ol (compuesto - 69)	EM (ES+) m/z = 559,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,44 - 3,42 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 5H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,62 - 1,58 (m, 3H).
70	 (R)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 70)	EM (ES+) m/z = 511,56 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,88 - 5,70 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 5H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 3,56 - 3,48 (m, 2H), 3,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

71	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-3-hidroxiopropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 71)	EM (ES+) m/z = 559,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 4,68 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,16 - 3,01 (m, 7H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 4H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 6H).
72a Pico-1	 1-(4-(((R)-1-(3-((R/S)-1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 72a)	EM (ES+) m/z = 559,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,18 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 5,80 - 5,89 (m, 1H), 5,62 - 5,58 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,29 - 4,15 (s.a., 1H), 3,24 (s, 2H), 3,14 - 3,01 (m, 6H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 4H), 1,37 - 1,33 (m, 2H), 1,25 - 1,22 (m, 3H), 1,13 - 1,09 (m, 2H). TR quiral - 6,21 min, pureza quiral: 100%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_ETOH_90_10_A_B_1,2ML _20MIN_254nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min
72b Pico-2	 1-(4-(((R)-1-(3-((S/R)-1,1-difluoro-2-hidroxiopropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 72b)	EM (ES+) m/z = 559,20 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,22 (s.a., 1H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 5H), 2,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 4H), 1,38 - 1,32 (m, 1H), 1,26 - 1,22 (m, 3H), 1,17 - 1,12 (m, 2H). TR quiral - 7,23 min, pureza quiral: 99,91%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_ETOH_90_10_A_B_1,2ML _20MIN_254nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
73a Pico-1	 (R/S)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-(2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 73a)	EM (ES+) m/z = 513,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s.a., 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,18 - 4,14 (m, 4H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H), 1,23 - 1,26 (m, 1H), 1,18 - 1,14 (m, 3H). TR quiral: 5,74 min, pureza: 100%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ML_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
73b		EM (ES+) m/z = 513,3 (M+1).

Pico-2	 (S/R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3] heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 73b)	¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s.a., 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,70 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 5,58 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,19 - 4,14 (m, 4H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 - 1,22 (s, 1H), 1,16 - 1,12 (m, 3H). TR quiral: 6,98 min, pureza quiral: 99,83%, método de instrumento: HEX_0,1%DEA_IPA-MEOH_80_20_A_B_1,2ML_12MIN_253nm, velocidad de flujo: 1,20 ml/min.
--------	--	--

Ejemplo - 74: 1-((R/S)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidin-3-carbonitrilo (compuesto - 74a) y 1-((S/R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidin-3-carbonitrilo (compuesto - 74b)



A una disolución con agitación de ((R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etan-1-ona (0,2 g, 0,467 mmol) (producto intermedio - 36) y clorhidrato de azetidin-3-carbonitrilo (0,077 g, 0,654 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió ácido acético (0,053 ml, 0,934 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. Después, se añadió NaCNBH₃ (0,059 g, 0,934 mmol) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla de reacción hasta 75°C durante 16 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción, se destiló la masa de reacción a presión reducida para obtener un semisólido marrón y después se vertió en agua (50 ml) y se basificó con NaHCO₃ ac. al 10% (50 ml). Se extrajo el producto en acetato de etilo (100 ml x 3). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 0 - 3% de MeOH en DCM seguido por purificación mediante HPLC prep. inversa para proporcionar dos diastereómeros.

Pico - 1: 1-((R/S)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidin-3-carbonitrilo (compuesto - 74a)

EM (ES+) m/z = 495,24 (M+1), TR: 2,37 min, [GENERIC_BASIC_CT_aghp_4,5minIW, velocidad de flujo: 0,60 ml/min]

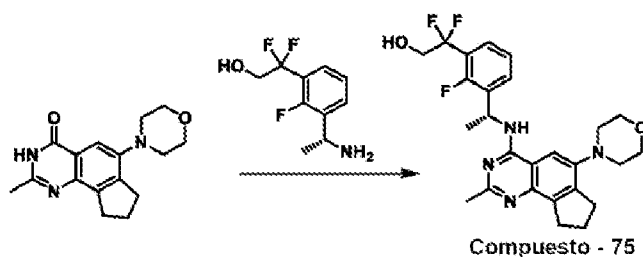
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Pico - 2: 1-((S/R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidin-3-carbonitrilo (compuesto - 74b).

EM (ES+) m/z = 495,24 (M+1), TR: 2,40 min, [GENERIC_BASIC_CT_aghp_4,5minIW, velocidad de flujo: 0,60 ml/min].

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,55 - 3,34 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo - 75: (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 75)

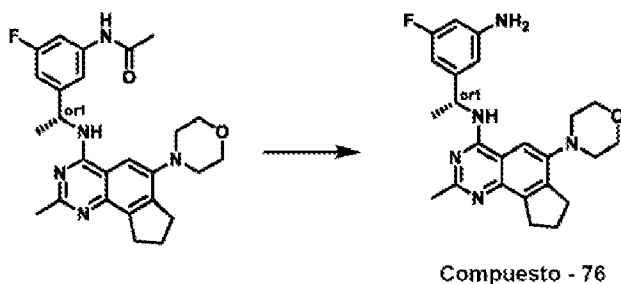


Se sintetizó el compuesto del título usando 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona y producto intermedio - 8 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 42.

EM (ES+) m/z = 487,17 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 6H), 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 76: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 76)

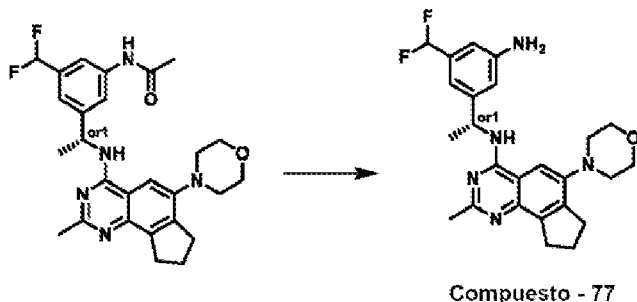


A una disolución con agitación de (R/S)-N-(3-fluoro-5-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida (0,2 g, 0,431 mmol) (producto intermedio - 42) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl conc. (0,360 ml, 4,31 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 50°C durante 16 h. Se monitorizó el consumo de material de partida mediante CCF y se concentró a vacío. Se neutralizó el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo el producto en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto (100 mg) mediante cromatografía en columna usando del 0 al 5% de MeOH en EtOAc como eluyente en gradiente para proporcionar (R/S)-N-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (0,095 g, rendimiento del 52,2%).

EM (ES+) m/z = 422,04 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,44 - 6,42 (m, 1H), 6,36 - 6,33 (m, 1H), 6,20 - 6,12 (m, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 4H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 4H), 2,97 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,53 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 77: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 77)

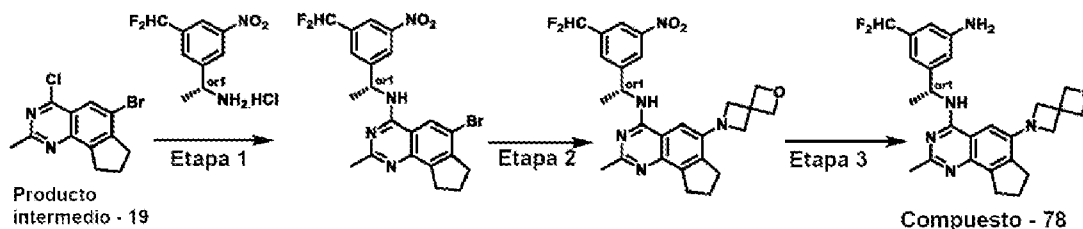


Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 43 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el ejemplo - 76.

EM (ES+) m/z = 454,17 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,83 (t, J = 56 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,64 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,80 - 3,77 (m, 4H), 3,11 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 4H), 2,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 78: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 78)



Etapa - 1: (R/S)-6-bromo-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 19 y producto de la etapa - 6 del producto intermedio - 12 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la síntesis del producto intermedio - 21.

EM (ES+) m/z = 479,11 (M+2).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,22 (t, J = 55,3 Hz, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 3,09 - 2,99 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,65 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa - 2: (R/S)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-6-bromo-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la síntesis del ejemplo - 1.

EM (ES+) m/z = 496,24 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,04 (m, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 4,76 (s, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,10 - 2,99 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,67 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa - 3: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

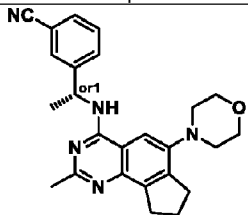
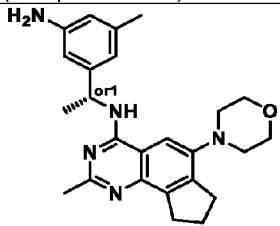
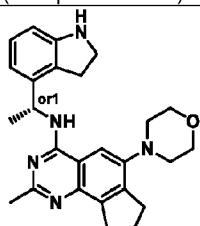
Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 7 del producto intermedio - 12.

EM (ES+) m/z = 466,23 (M+1).

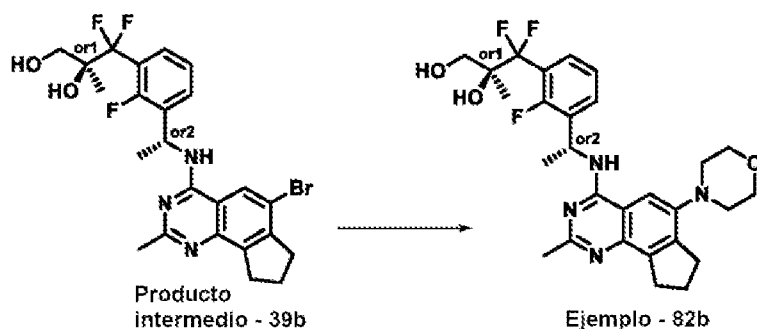
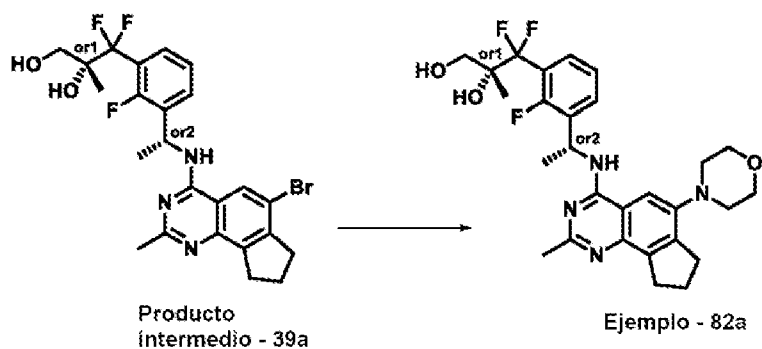
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 (t, J = 54 Hz, 1H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 6,74 - 6,73 (m, 1H), 6,58 - 6,56 (m, 1H), 5,63 - 5,53 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,13 (s, 4H), 3,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Los ejemplos dados a conocer en la tabla - V se sintetizaron usando 2-metil-6-morfolino-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona y una amina apropiada y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del producto intermedio - 42.

Tabla - V

Ejemplos	Estructura química	Datos de CL-EM (m/z) y RMN
79	 (R/S)-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)benzonitrilo (compuesto - 79)	EM (ES+) m/z = 414,16 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 5,66 - 5,61 (m, 1H), 3,81 - 3,78 (m, 4H), 3,10 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 4H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
80	 (R/S)-N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 80)	EM (ES+) m/z = 418,5 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,05 (s.a., 1H), 7,54 (s, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 2H), 6,32 - 6,17 (m, 1H), 5,67 - 5,50 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 4H), 3,10 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 4H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
81	 (R/S)-N-(1-(indolin-4-il)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 81)	EM (ES+) m/z = 430,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,38 - 6,32 (m, 1H), 5,61 - 5,52 (m, 1H), 5,43 (s.a., 1H), 3,86 - 3,67 (m, 4H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 3,51 - 3,00 (m, 4H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 82: (R/S)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-((R/S)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82a) y (S/R)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-((S/R)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82b)



Se prepararon los compuestos del título usando morfolina y producto intermedio-39a y 39b respectivamente, siguiendo una condición de reacción análoga tal como se mencionó en el ejemplo 1.

5

(R/S)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-((R/S)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82a)

EM m/z = 531,44 (M+1).

10

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s.a., 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 5,89 - 5,78 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 3,08 - 3,01 (m, 4H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H).

15

(S/R)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-((S/R)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82b)

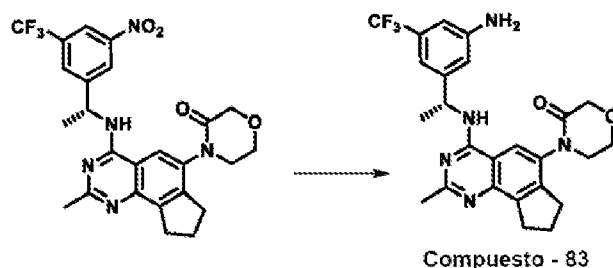
EM m/z = 531,43 (M+1).

20

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s.a., 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 5,89 - 5,78 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 3,08 - 3,01 (m, 4H), 3,00 - 2,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H).

25

Ejemplo - 83: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto - 83)



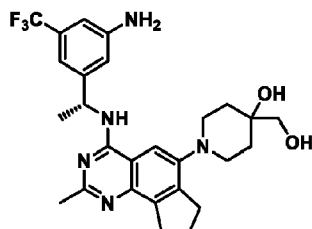
30

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 25 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 7 del producto intermedio - 12.

EM (ES+) m/z = 486,2 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 - 8,17 (m, 2H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,60 - 5,50 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo - 84: (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 84)



A una disolución de ((R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol) (100 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (5 ml) enfriado con un baño de agua con hielo se le añadió lentamente una disolución 1 M de tribromuro de boro (0,283 ml, 0,283 mmol) en diclorometano, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para obtener un producto bruto (72 mg). Se purificó este residuo bruto mediante purificación por HPLC preparativa para proporcionar (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (27 mg, rendimiento del 27,7%) como un sólido blanco.

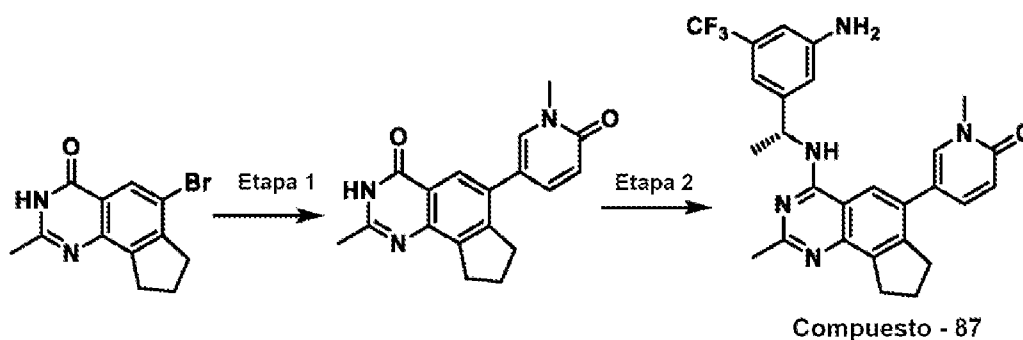
EM *m/z* = 515,57(M⁺).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 6H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 5H).

Los siguientes compuestos se produjeron usando el procedimiento anteriormente mencionado facilitado en el ejemplo - 63 y el ejemplo - 35 respectivamente.

85	(R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 85)	EM (ES⁺) <i>m/z</i> = 559,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,28 - 8,13 (m, 1H), 7,70 - 7,52 (m, 2H), 7,38 - 7,15 (m, 2H), 5,91 - 5,78 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,72 - 4,55 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 5H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
86	2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-(6-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 86)	EM (ES⁺) <i>m/z</i> = 516,82 (M⁺). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 3H), 3,81 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,41 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,98 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 87: (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiperidin-2(1H)-ona (compuesto - 87)



Etapa - 1: 2-metil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

5 A una disolución con agitación de 6-bromo-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (1,0 g, 3,58 mmol) (producto intermedio - 18) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadieron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (1,263 g, 5,37 mmol) (comercialmente disponible), carbonato de cesio (3,50 g, 10,75 mmol) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. DCM (0,146 g, 0,179 mmol) a temperatura ambiente. Se purgó la mezcla de reacción resultante con nitrógeno durante 15 min y se calentó a 80°C durante 3 h en un vial sellado. Tras completarse la reacción, se evaporó la mezcla de reacción para obtener un producto bruto (1,9 g) que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0-1% de MeOH en DCM para proporcionar 2-metil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (0,780 g, rendimiento del 70,8%) como sólido amarillo claro.

15 EM (ES+) m/z = 308,09 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,12 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 - 2,02 (m, 2H).

20 Etapa - 2: (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

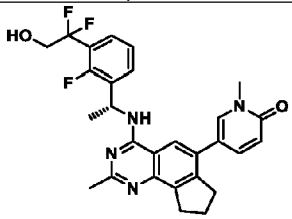
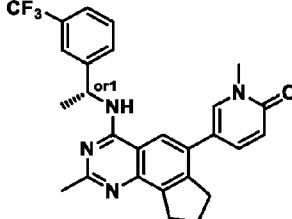
A una disolución de 2-metil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona (150 mg, 0,488 mmol) y (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (149 mg, 0,732 mmol) (producto intermedio - 10) en ACN (15 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (324 mg, 0,732 mmol) y DBU (0,368 ml, 2,440 mmol) a 0°C y se dejó agitar a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 5% de MeOH en DCM para proporcionar (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (10 mg, rendimiento del 4,15%).

30 EM (ES+) m/z = 494,17 (M+1).

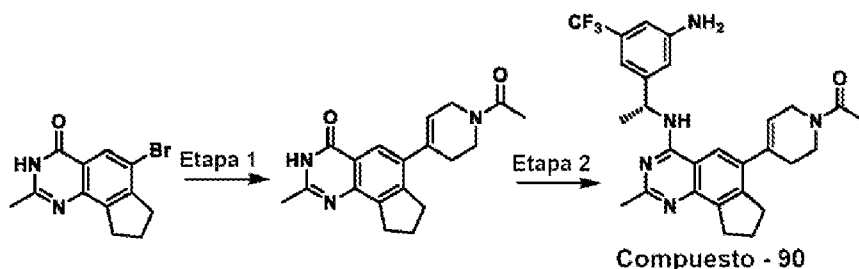
^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 5,64 - 5,48 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Los ejemplos dados a conocer en la tabla - VI se prepararon usando el procedimiento similar descrito en el ejemplo - 87 usando 2-metil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona y una amina apropiada.

40 Tabla - VI

N. ^{os} de ejemplo	Estructura química	Datos de CL-EM y ¹ H-RMN
88	 (R)-5-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 88)	EM (ES+) m/z = 509,30 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,24 - 2,96 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
89	 (R/S)-1-metil-5-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 89)	EM (ES+) m/z = 479,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 6,53 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 90: (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 90)



Etapas - 1: 6-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 18 y ácido (1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)borónico siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 87.

EM (ES+) m/z = 324,15(M+1).

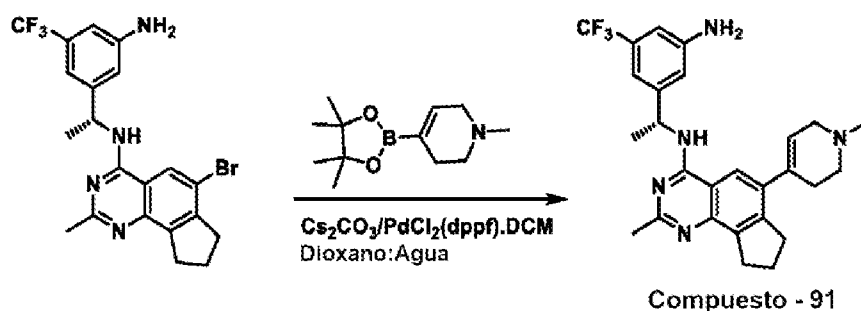
Etapas - 2: (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 6-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-3,7,8,9-tetrahidro-4H-ciclopenta[h]quinazolin-4-ona y producto intermedio - 10 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del ejemplo - 87.

EM (ES+) m/z = 510,5 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,91 - 6,84 (m, 1H), 5,61 - 5,50 (m, 3H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 3,76 - 3,61 (m, 2H), 3,17 - 2,96 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 5H), 1,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 91: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 91)



A una disolución de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (100 mg, 0,215 mmol) (producto intermedio - 22) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (57,5 mg, 0,258 mmol), carbonato de cesio (210 mg, 0,645 mmol) y PdCl₂(dppf).DCM (8,77 mg, 10,75 μmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 3 h en un vial sellado. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó para obtener el producto bruto (195 mg). Se purificó el producto bruto cromatografía en columna ultrarrápida usando como eluyente el 22 - 40% de acetato de etilo en hexano para obtener la (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina deseada (10 mg, rendimiento del 9,66%) como un sólido blanco.

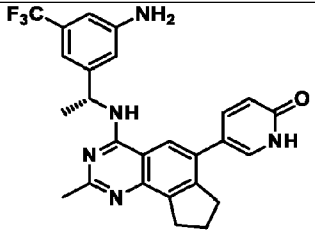
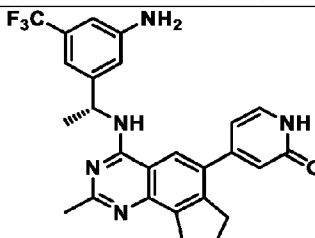
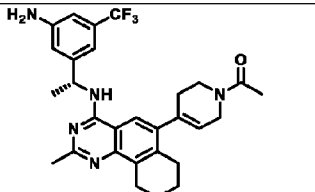
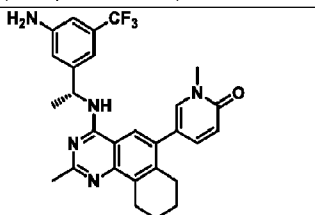
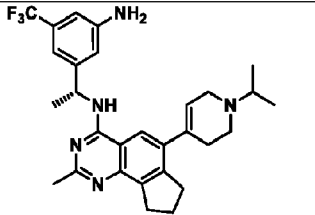
EM (ES+) m/z = 481,3 (M+).

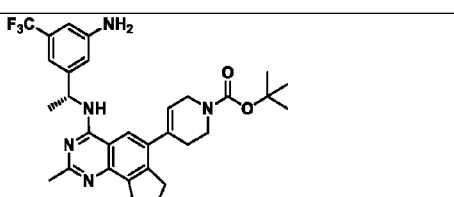
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 5,64 - 5,50 (m, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,57 - 2,54 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Los ejemplos dados a conocer en la tabla - VII se prepararon usando el procedimiento similar descrito anteriormente usando materiales de partida y producto intermedio apropiados.

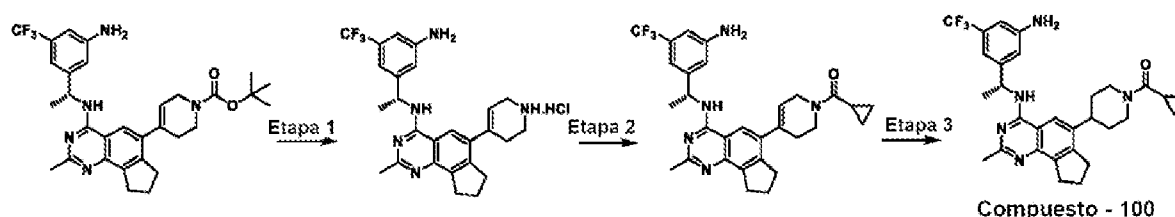
Tabla - VII

Ejemplo	Estructura química	Datos de ¹ H-RMN y CL-EM
92	(R/S)-1-(4-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 92)	EM (ES+) m/z = 495,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,70 - 5,63 (m, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 2H), 3,60 - 3,77 (m, 2H), 3,19 - 2,97 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,02 - 2,12 (m, 4H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
93	(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 93)	EM (ES+) m/z = 469,23 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (s.a., 1H), 8,05 (s, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,96 - 5,92 (m, 1H), 5,62 - 5,50 (m, 3H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,19 - 3,02 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

94	 (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 94)	EM (ES+) m/z = 480,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,90 (s.a., 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,61 - 5,51 (m, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 3,01 (m, 2H), 2,54 - 2,51 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
95	 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 95)	EM (ES+) m/z = 480,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s.a., 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 3H), 3,22 - 3,01 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
96	 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 96)	EM (ES+) m/z = 523,60 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 5,70 - 5,62 (m, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 3H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 3H).
97	 (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 97)	EM (ES+) m/z = 507,56 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,61 - 5,46 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,52 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
98	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 98)	EM (ES+) m/z = 510,3 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 5,95 - 5,93 (m, 1H), 5,64 - 5,59 (m, 1H), 5,56 (s.a., 2H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 3H), 3,22 - 3,02 (m, 4H), 2,90 - 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 3H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38 - 1,35 (m, 6H).

99	 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto - 99)	EM (ES+) m/z = 568,2(M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 - 6,69 (m, 1H), 5,88 - 5,84 (m, 1H), 5,59 - 5,56 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 3H), 3,93 - 3,91 (m, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).
----	--	---

Ejemplo - 100: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (compuesto - 100)



Etapa - 1: clorhidrato de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 1,938 mmol) (compuesto - 99) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron HCl 4 M en dioxano (24,22 ml, 97 mmol) a 25°C y después se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1,5 h bajo atmósfera de N₂. Tras completarse la reacción, se evaporó la mezcla de reacción para obtener producto bruto (1,56 g). Se agitó el producto bruto en acetato de etilo y se filtró para obtener el compuesto deseado, clorhidrato de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (700 mg, rendimiento del 77%) como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 468,3 (M+1).

Etapa - 2: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopropil)metanona

A una disolución con agitación de ácido ciclopropanocarboxílico (0,025 g, 0,286 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron HATU (0,109 g, 0,286 mmol) y DIPEA (0,055 ml, 0,317 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 15 min. Mientras tanto, en un RB independiente, a una disolución de clorhidrato de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (0,16 g, 0,317 mmol) (producto de la etapa - 1 del ejemplo - 100) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (0,055 ml, 0,317 mmol) a temperatura ambiente y se enfrió hasta 0°C. Se añadió la disolución anteriormente preparada de éster activo de ácido ciclopropil-carboxílico gota a gota a 0°C y se agitó durante 2h a la misma temp. Tras completarse la reacción, se añadió el agua helada, se separó por filtración el producto precipitado sólido y se secó. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 al 80% de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopropil)metanona (0,1 g, rendimiento del 58,8%).

EM (ES+) m/z = 536,20 (M+1).

Etapa - 3: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona

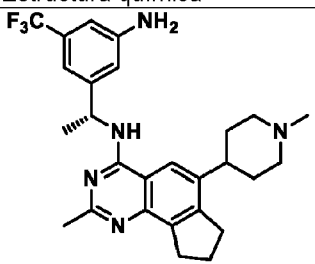
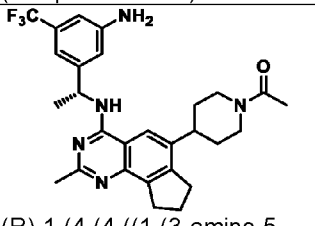
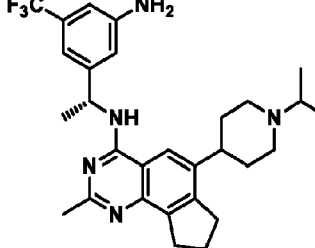
Se agitó una mezcla de (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)(ciclopropil)metanona (0,1 g, 0,187 mmol), formiato de amonio (0,082 g, 1,307 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,026 g, 0,187 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml) a 80°C durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2) y se concentró el filtrado combinado a vacío. Se purificó la masa en bruto (90 mg) mediante RP prep. para dar (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (0,012 g, 0,022 mmol, rendimiento del 11,96%) como un sólido blanquecino.

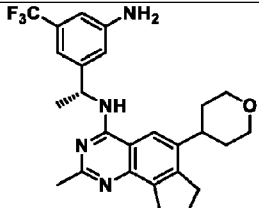
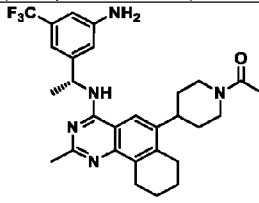
EM (ES+) m/z = 538,20 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,63 - 5,54 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,78 - 0,70 (m, 4H).

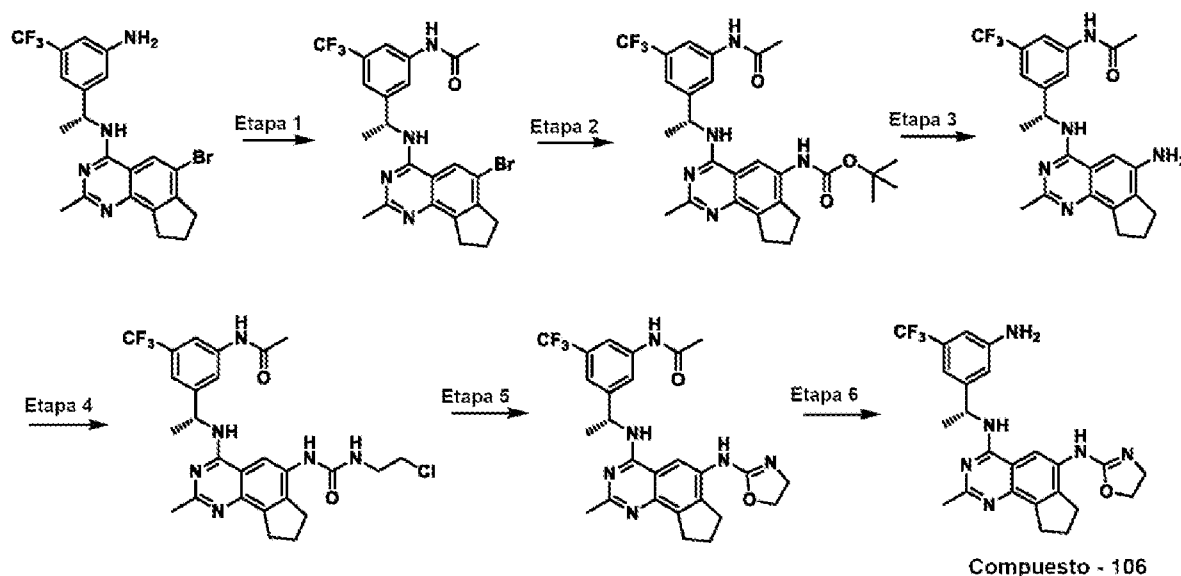
Los ejemplos dados a conocer en la tabla - VIII se prepararon usando el procedimiento similar anterior usando materiales de partida apropiados.

Tabla - VIII

Ejemplo	Estructura química	Datos de CL-EM y $^1\text{H-RMN}$
101	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 101)	EM (ES+) m/z = 484,05 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,60 - 5,51 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 4H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
102	 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 102)	EM (ES+) m/z = 511,81 (M+). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,64 - 5,52 (m, 3H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 3,90 - 4,07 (m, 2H), 3,01 - 3,23 (m, 4H), 2,93 (s, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 4H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,05 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H).
103	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 103)	EM (ES+) m/z = 511,86 (M+). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 5,64 - 5,46 (m, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 4H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 - 1,05 (m, 6H).

104	 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 104)	EM (ES+) m/z = 471,17 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 5,66 - 5,50 (m, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H).
105	 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 105)	EM (ES+) m/z = 525,6 (M+). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,65 - 5,58 (m, 1H), 5,66 - 5,51 (m, 3H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 8H), 1,56 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo - 106: (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 106)



Etapas - 1: (R)-N-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

A una disolución con agitación de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (0,3 g, 0,645 mmol) (producto intermedio - 22) en CH₂Cl₂ (15 ml), se le añadió DIPEA (0,338 ml, 1,934 mmol) seguido por adición de cloruro de acetilo (0,055 ml, 0,774 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno y se continuó la agitación durante 3 h a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, se vertió la masa de reacción en agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida para obtener un compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 40% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (R)-N-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,279 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 507,2 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,88 - 5,63 (m, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

- 5 Etapa - 2: (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)carbamato de terc-butilo

10 A un tubo con sello se le añadieron carbamato de terc-butilo (4,39 g, 37,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,686 g, 0,749 mmol), carbonato de cesio (6,10 g, 18,72 mmol), Xantphos (0,867 g, 1,498 mmol), (R)-N-(3-(1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (1,9 g, 3,74 mmol) y tolueno (30 ml). Tras sellar el tubo, se agitó la mezcla de reacción a 110°C durante 5 h. Tras enfriar la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un compuesto bruto (3,4 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 7% de MeOH en CH₂Cl₂ para obtener (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)carbamato de terc-butilo (2,01 g, rendimiento del 99%) como un sólido blanco.

20 EM (ES+) m/z = 544,2 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 - 7,33 (m, 1H), 5,59 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 5H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

- 25 Etapa - 3: (R)-N-(3-(1-((6-amino-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

30 A una disolución con agitación de (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)carbamato de terc-butilo (0,04 g, 0,074 mmol) en CH₂Cl₂ (2,00 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) gota a gota a 0°C bajo atmósfera de N₂. Se agitó la masa de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se destiló la masa de reacción a presión reducida para obtener un producto bruto, se diluyó con NaHCO₃ ac. al 10% y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto. Se precipitó el compuesto bruto en acetato de etilo (20%) en pentano para obtener (R)-N-(3-(1-((6-amino-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,03 g, rendimiento del 92%) como un sólido blanco.

35 EM (ES+) m/z = 444,29 (M+1).

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

- 45 Etapa - 4: (R)-N-(3-(1-((6-(3-(2-cloroetil)ureido)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

50 A una disolución con agitación de (R)-N-(3-(1-((6-amino-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,05 g, 0,113 mmol) en THF (10 ml), se le añadió 1-cloro-2-isocianatoetano (0,029 g, 0,271 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después se agitó la masa de reacción a 50°C durante 5 h. Se destiló la masa de reacción a presión reducida para obtener un compuesto bruto (86 mg). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 6% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (R)-N-(3-(1-((6-(3-(2-cloroetil)ureido)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,055 g, rendimiento del 89%) como un sólido marrón.

55 EM (ES+) m/z = 549,07 (M+1).

60 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,18 - 3,11 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

- 60 Etapa - 5: (R)-N-(3-(1-((6-(4,5-dihidrooxazol-2-il)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

65 A una disolución con agitación de (R)-N-(3-(1-((6-(3-(2-cloroetil)ureido)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,025 g, 0,046 mmol) en DMF (2,0 ml), se le añadió terc-butoxido de potasio (0,015 g, 0,137 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después se calentó la

masa de reacción a 70°C durante 7 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y después se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml), se lavó la fase orgánica con agua (15 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 6% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (R)-N-(3-(1-((4,5-dihidrooxazol-2-il)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,019 g, rendimiento del 81%) como un sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 513,2 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,66 - 5,56 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,47 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,60 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

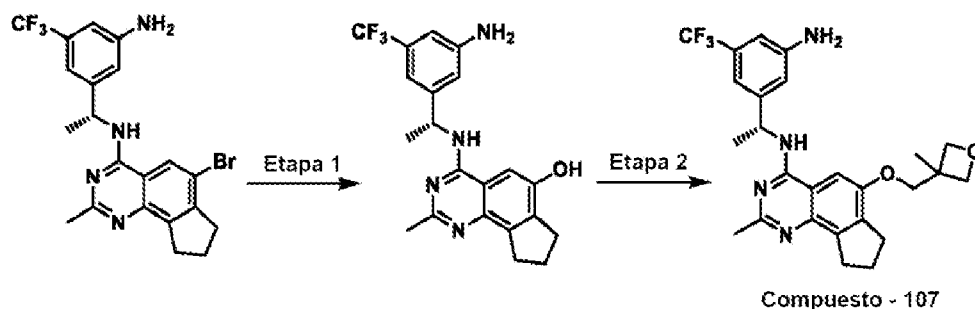
Etapas - 6: (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina

Al compuesto de (R)-N-(3-(1-((4,5-dihidrooxazol-2-il)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,035 g, 0,068 mmol), se le añadió HCl 4 M (0,341 ml, 1,366 mmol) en MeOH (1 ml) y se calentó la masa de reacción hasta 60°C durante 7 h. Tras completarse la reacción, se destiló la masa de reacción a presión reducida para obtener un residuo bruto. Se neutralizó el residuo mediante NaHCO₃ ac. al 10% y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (30 ml), salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto (0,057 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 7% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (0,027 g, rendimiento del 84%) como un sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 471,1 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,82 - 6,80 (s, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,60 - 5,50 (m, 3H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 107: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 107)



Etapas - 1: (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-ol

A una disolución de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (0,220 g, 0,473 mmol) (producto intermedio - 22) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió KOH (0,080 g, 1,418 mmol). Se desoxigenó exhaustivamente la mezcla purgando nitrógeno durante 15 min y después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,043 g, 0,047 mmol) y di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (0,020 g, 0,047 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 17 h en un tubo sellado. Tras completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío para obtener un residuo aceitoso (0,37 g), que se disolvió en agua (20 ml) y se neutralizó usando disolución de HCl 2 N. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto bruto (0,150 g). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 30% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-ol (0,070 g, rendimiento del 36,80%) como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 403,16 (M+1).

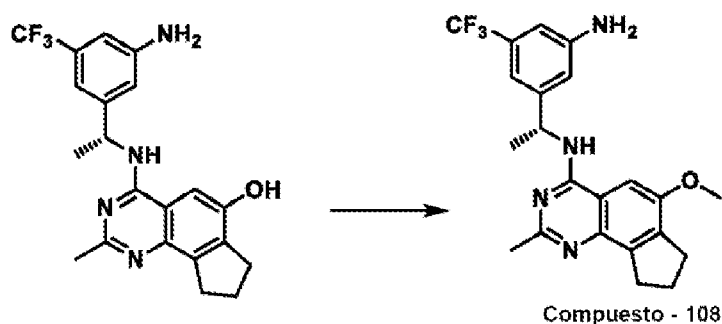
Etapa - 2: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-ol (70 mg, 0,174 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió 3-(bromometil)-3-metiloxetano (37,3 mg, 0,226 mmol) seguido por adición de K_2CO_3 (48,1 mg, 0,348 mmol). Después se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 17 h. Tras completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (15 ml), se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml), se lavó la fase orgánica combinada con agua (30 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró. Se concentró la fase orgánica para obtener un compuesto bruto (65 mg). Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 - 60% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (0,015 g, rendimiento del 17,72%) como un sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 487,24 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,01 - 6,83 (m, 2H), 6,74 - 7,69 (m, 1H), 5,70 - 5,44 (m, 3H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,14 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 2H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H).

Ejemplo - 108: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 108)

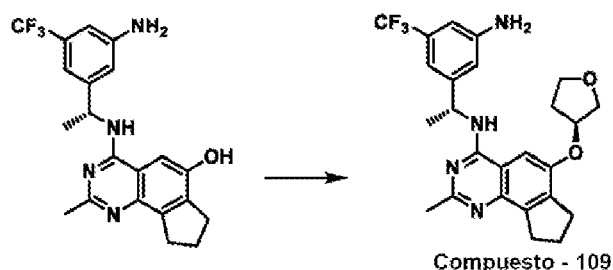


A una disolución con agitación de disolución de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-ol (250 mg, 0,621 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron yodometano (106 mg, 0,745 mmol) y Cs_2CO_3 (304 mg, 0,932 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 80°C durante 1 h en un vial sellado. Se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (30 ml x 2). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando el 0 - 90% de acetato de etilo en hexano como eluyente seguido por purificación mediante RP prep. para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (14 mg, rendimiento del 5,41%).

EM (ES+) m/z = 416,41 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 - 5,45 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo - 109: N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 109)

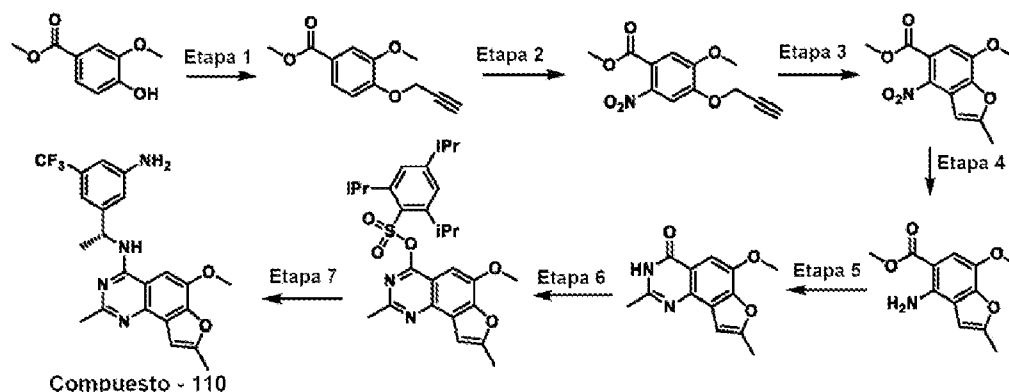


A una disolución con agitación de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-ol (170 mg, 0,422 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (123 mg, 0,507 mmol) y Cs_2CO_3 (206 mg, 0,634 mmol) a temperatura ambiente y después se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 1 h en un vial sellado. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando el 80 - 90% de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-ilo)oxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (10 mg, rendimiento del 5,01%).

EM (ES+) $m/z = 473,23$ (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,64 - 5,57 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,25 - 5,20 (m, 1H), 4,05 - 4,00 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 3H), 1,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo - 110: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 110)



Etapa - 1: 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo

A una disolución con agitación de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (70 g, 384 mmol) (comercialmente disponible) en DMF (500 ml) se le añadió K_2CO_3 (80 g, 576 mmol) y se agitó durante 30 min seguido por adición de 3-bromoprop-1-ino al 80% en tolueno (43,6 ml, 384 mmol) gota a gota a temperatura ambiental. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a 25°C. Tras completarse la reacción, se enfrió la masa de reacción hasta 0°C y se añadió lentamente agua helada (1000 ml), se filtró el compuesto sólido obtenido precipitado, se lavó el residuo con agua (500 ml x 2) y se secó a vacío para proporcionar 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (80 g, rendimiento del 95%) como un sólido blanquecino.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Etapa - 2: 5-metoxi-2-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo

A una disolución con agitación de 3-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (79 g, 359 mmol) en DCM (1000 ml) a -15°C se le añadieron cloruro de estaño (IV) (63,1 ml, 538 mmol) y ácido nítrico humeante (16,03 ml, 359 mmol) gota a gota simultáneamente. Después de 10 min se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h. Se vertió la mezcla lentamente en agua fría (1000 ml), se diluyó con diclorometano (1000 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (300 ml x 2), se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró. Se eliminó el disolvente a vacío. Se recristalizó la masa en bruto (98 g) en metanol (500 ml) para proporcionar 5-metoxi-2-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (90 g, rendimiento del 95%) como sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Etapa - 3: 7-metoxi-2-metil-4-nitrobenzofuran-5-carboxilato de metilo

Se calentó una mezcla de 5-metoxi-2-nitro-4-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (20 g, 75 mmol), fluoruro de cesio (11,45 g, 75 mmol) y N,N-dietyl-anilina (320 ml) a 210°C durante 6 h. Tras completarse, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y se filtró a través de Celite. Se lavó el filtrado con HCl 6 M (5 x 300 ml) y salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 anhidro, se

filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó este residuo (18 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente (el 0 - 30%) de acetato de etilo para proporcionar 7-metoxi-2-metil-4-nitrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (9 g, rendimiento del 45,0%).

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21 (s, 1H), 7,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,54 (d, J = 1,0 Hz, 3H).

Etapas - 4: 4-amino-7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo

- 10 A una disolución con agitación de 7-metoxi-2-metil-4-nitrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (24 g, 90 mmol) en EtOH (250 ml): agua (30 ml) se le añadieron hierro (25,3 g, 452 mmol) y cloruro de amonio (24,20 g, 452 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 85°C durante 1 h. Se concentró la masa de reacción y se diluyó con acetato de etilo (1000 ml), se filtró la suspensión formada a través de un lecho de Celite y se lavó el filtrado con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.
- 15 Se cristalizó el sólido bruto (24 g) en dietil éter (200 ml) para proporcionar 4-amino-7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (20 g, rendimiento del 94%) como un sólido blanquecino.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,09 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H, D₂O intercambiable), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,42 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

- 20 Etapas - 5: 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4(3H)-ona

A una disolución con agitación de 4-amino-7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (20 g, 85 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (33,1 ml, 510 mmol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se evaporó el acetonitrilo; se diluyó el residuo con agua (200 ml) y se neutralizó con disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio al 20%. Se separó el precipitado formado por filtración, se lavó el residuo con agua (30 ml x 2) y se secó a vacío para proporcionar 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4(3H)-ona (15 g, rendimiento del 72,2%).

- 30 EM (ES+) m/z = 245,1 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,22 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

- 35 Etapas - 6: 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-ilo

A una suspensión con agitación de 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4(3H)-ona (2 g, 8,19 mmol) en THF (250 ml) se le añadieron carbonato de potasio (3,39 g, 24,56 mmol), DMAP (1,100 g, 9,01 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (3,72 g, 12,28 mmol) secuencialmente a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 75°C durante 6 h. Tras completarse el consumo del material de partida, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Se separó la sal sólida en suspensión por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó este residuo (6,5 g) mediante cromatografía en columna usando elución en gradiente (el 0 - 20%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-ilo (2,7 g, rendimiento del 64,6%).

- 45 EM (ES+) m/z : 511,06 (M+1).

Etapas - 7: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

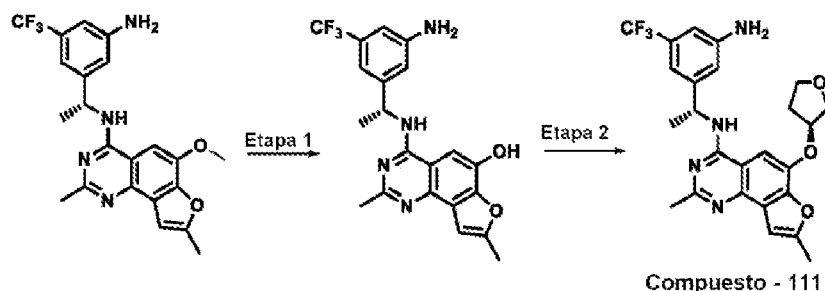
50 A una disolución con agitación de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato de 6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-ilo (2,7 g, 5,29 mmol) en DMSO (25 ml) se le añadieron (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (1,080 g, 5,29 mmol) y TEA (7,37 ml, 52,9 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el residuo (5,2 g). Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (el 0 - 20%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (1,2 g, rendimiento del 52,7%).

- 60 EM (ES+) m/z : 431,08 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 7,62 (s, 1H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,62 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H, D₂O intercambiable), 4,05 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

- 65

Ejemplo - 111: N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)furo[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 111)



Etapa - 1: (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-6-ol

A una disolución con agitación de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (1,2 g, 2,79 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió etanotiolato de sodio (2,345 g, 27,9 mmol) a 25°C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y se neutralizó con disolución de HCl al 10% (pH: 7) a 0°C. Se extrajo el producto con acetato de etilo (120 ml), se lavó la fase orgánica con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó este residuo (1,5 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (el 0 - 15%) de metanol en diclorometano para proporcionar (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-6-ol (1 g, rendimiento del 86%).

EM (ES+) m/z: 416,41 (M+).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,20 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,52 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,59 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,54 (s.a., 2H, D₂O intercambiable), 2,54 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

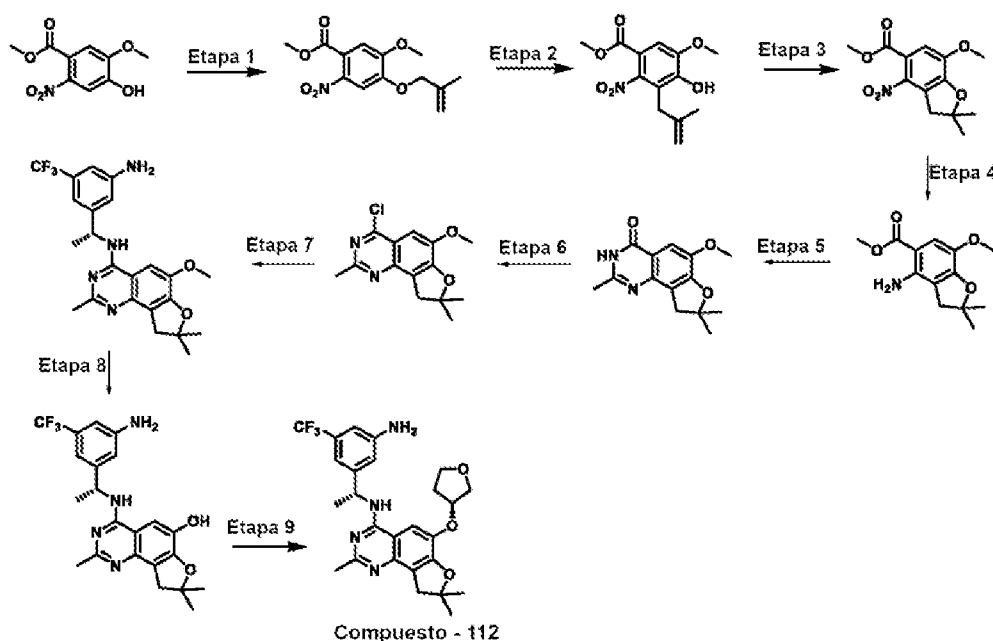
Etapa - 2: N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)furo[2,3-h]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-6-ol (0,2 g, 0,481 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (0,173 g, 0,530 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahydrofuran-3-ilo (0,128 g, 0,530 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 90°C durante 1 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó este residuo (200 mg) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (el 0 - 5%) de metanol en diclorometano para proporcionar N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)furo[2,3-h]quinazolin-4-amina (0,15 g, rendimiento del 64,0%) como un sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z: 487,17 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,64 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,42 - 5,38 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 112: N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 112)



Etapas - 1: 5-metoxi-4-((2-metilalil)oxi)-2-nitrobenzoato de metilo

A una disolución con agitación de comercialmente disponible 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (26 g, 114 mmol) en DMF (200 ml) se le añadieron K_2CO_3 (23,73 g, 172 mmol) y 3-cloro-2-metilprop-1-eno (13,47 g, 149 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h a 85°C. Se dejó llegar la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (300 ml x 3) y salmuera (300 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente del 10 al 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 5-metoxi-4-((2-metilalil)oxi)-2-nitrobenzoato de metilo (30 g, rendimiento del 93%) como aceite marrón que al reposar durante más tiempo se vuelve sólido.

EM (ES+) m/z = 281,59 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,65 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,09 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Etapas - 2: 4-hidroxi-5-metoxi-3-(2-metilalil)-2-nitrobenzoato de metilo

Se calentó una mezcla de 5-metoxi-4-((2-metilalil)oxi)-2-nitrobenzoato de metilo (30 g, 107 mmol) y NMP (300 ml) a 210°C durante 3 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1000 ml), se lavaron las fases orgánicas con agua (500 ml x 5), salmuera (500 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente (del 20 al 30%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 4-hidroxi-5-metoxi-3-(2-metilalil)-2-nitrobenzoato de metilo (8,5 g, rendimiento del 28,3%).

EM (ES+) m/z = 282,1 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,40 (s, 1H), 4,70 - 4,66 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 1,67 (s, 3H).

Etapas - 3: 7-metoxi-2,2-dimetil-4-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo

Se calentó la mezcla de 4-hidroxi-5-metoxi-3-(2-metilalil)-2-nitrobenzoato de metilo (8,5 g, 30,2 mmol) en ácido fórmico (100 ml) hasta 110°C durante 2 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la masa de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se diluyó la masa en bruto con acetato de etilo (500 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml x 2), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 7-metoxi-2,2-dimetil-4-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (6,2 g, rendimiento del 72,9%) como sólido blanco.

EM (ES+) m/z = 282,09 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

Etapa - 4: 4-amino-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo

Se sintetizó el compuesto del título usando 7-metoxi-2,2-dimetil-4-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 110.

EM (ES+) *m/z* = 252,21 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,14 (s, 1H), 6,21 (s, 2H, D₂O intercambiable), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).

Etapa - 5: 6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4-(3H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-amino-7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 110.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,95 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,36 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). EM (ES+) *m/z* = 261,02 (M+1).

Etapa - 6: 4-cloro-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolina

A una disolución con agitación de 6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4(3H)-ona (4,5 g, 17,29 mmol) en clorobenceno (100 ml) se le añadió DIPEA (7,85 ml, 44,9 mmol) seguido por adición gota a gota de POCl₃ (3,54 ml, 38,0 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 90°C durante 16 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la masa de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó la masa en bruto con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 al 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 4-cloro-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolina (4 g, rendimiento del 83%) como sólido marrón.

EM (ES+) *m/z* = 279,27 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Etapa - 7: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de 4-cloro-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolina (3 g, 10,76 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadieron (R)-3-(1-aminoetil)-5-(trifluorometil)anilina (1,978 g, 9,69 mmol) (producto intermedio - 10) y TEA (15,00 ml, 108 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 64 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 0 al 5% de MeOH en DCM para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4-amina (3,5 g, rendimiento del 72,8%) como sólido marrón claro.

EM (ES+) *m/z* = 447,17 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,91 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,68 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Etapa - 8: (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-6-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 111.

EM (ES+) *m/z* = 433,17 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,92 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,54 (s, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 5,56 - 5,47 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,54 - 1,47 (m, 9H).

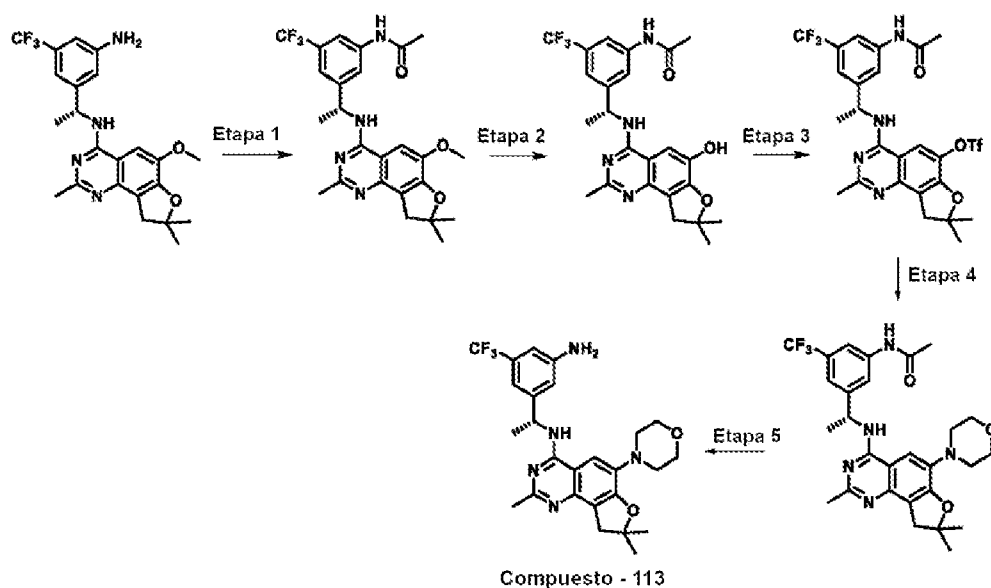
Etapa - 9: N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-*h*]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del ejemplo - 111.

EM (ES+) m/z = 503,30 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 4H), 3,19 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Ejemplo - 113: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 113)



Etapa-1: (R)-N-(3-(1-((6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

A una disolución con agitación de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (1,34 g, 3,00 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron DIPEA (2,097 ml, 12,01 mmol) y DMAP (0,037 g, 0,300 mmol) a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y después se añadió cloruro de acetilo (0,256 ml, 3,60 mmol) gota a gota. Se dejó llegar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente del 1 al 5% de MeOH en DCM para proporcionar (R)-N-(3-(1-((6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (1,4 g, rendimiento del 95%) como sólido marrón.

EM (ES+) m/z = 489,17 (M+1).

Etapa - 2: (R)-N-(3-(1-((6-hidroxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-N-(3-(1-((6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 111.

EM (ES+) m/z = 475,17 (M+1).

Etapa - 3: trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo

Se enfrió la mezcla de (R)-N-(3-(1-((6-hidroxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (0,271 g, 0,571 mmol) y DIPEA (0,120 ml, 0,685 mmol) en diclorometano (10 ml) hasta -15°C, a esto se le añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,115 ml, 0,685 mmol) bajo atmósfera de

nitrógeno. Se agitó la mezcla resultante durante 3 h a la misma temperatura. Tras completarse la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con metanol (1,0 ml) y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (del 1 al 5%) de MeOH en diclorometano para proporcionar trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo (0,33 g, 95%) como aceite marrón claro.

EM (ES+) m/z = 606,83 (M+1).

Etapas - 4: (R)-N-(3-(trifluorometil)-5-(1-((2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida

A un tubo sellado que contenía una disolución de trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo (0,32 g, 0,528 mmol) y Cs_2CO_3 (0,516 g, 1,583 mmol) en tolueno (14 ml) se le añadió morfolina (0,460 g, 5,28 mmol). Se desoxigenó exhaustivamente la mezcla purgando nitrógeno durante 15 min y después se añadieron acetato de paladio (II) (0,012 g, 0,053 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (X-Phos) (0,050 g, 0,106 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 120°C durante 8 h. Tras completarse la reacción, se dejó llegar la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. Se lavó la torta con acetato de etilo (20 ml x 2). Se concentró la fase orgánica combinada a vacío. Se purificó este residuo (0,32 g) mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (del 1 al 5%) de MeOH en DCM para proporcionar (R)-N-(3-(trifluorometil)-5-(1-((2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida (0,1 g, 34,9%) como sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 543,87 (M+1).

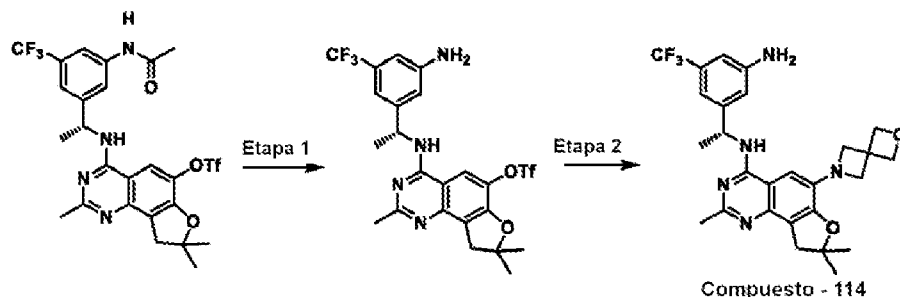
Etapas - 5: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

A una disolución con agitación de (R)-N-(3-(trifluorometil)-5-(1-((2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida (0,1 g, 0,184 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió HCl conc. (0,153 ml, 1,840 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, se concentró la masa de reacción a vacío. Se lavó el sólido obtenido con dietil éter (10 ml x 3). Se añadió el compuesto sólido en disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se extrajo el producto en acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavó la fase orgánica combinada con agua (10 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (0,030 g, 32,5%) como sólido marrón claro.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,86 - 6,84 (m, 1H), 6,70 - 6,68 (m, 1H), 5,64 - 5,55 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

EM (ES+) m/z = 502,24 (M+1).

Ejemplo - 114: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 114)



Etapas - 1: trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 565,10 (M+1).

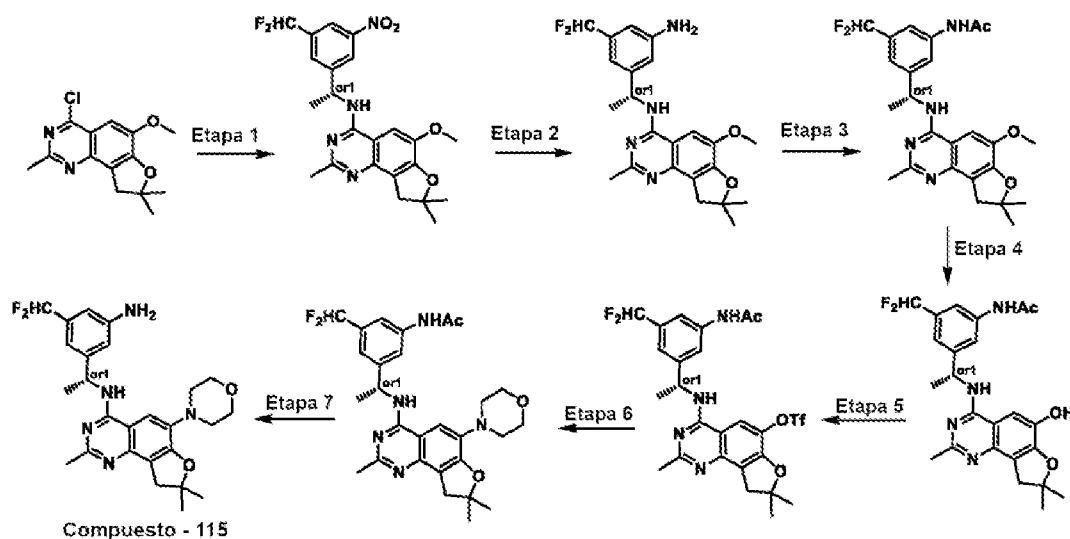
Etapa - 2: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de (R)-4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 513,24 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 1H), 6,67 - 6,68 (m, 1H), 5,61 - 5,55 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Ejemplo - 115: (R)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 115)



Etapa - 1: (R/S)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-cloro-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 7 del ejemplo - 112.

EM (ES+) m/z = 459,17 (M+1).

Etapa - 2: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(1-(3-(difluorometil)-5-nitrofenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 110.

EM (ES+) m/z = 429,17 (M+1).

Etapa - 3: (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 471,17 (M+1).

Etapa - 4: (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((6-hidroxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((6-metoxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 111.

EM (ES+) m/z = 457,17 (M+1).

Etapa - 5: trifluorometanosulfonato de (R/S)-4-((1-(3-acetamido-5-(difluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((6-hidroxi-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 589,13 (M+1).

Etapa - 6: (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de (R/S)-4-((1-(3-acetamido-5-(difluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 526,24 (M+1).

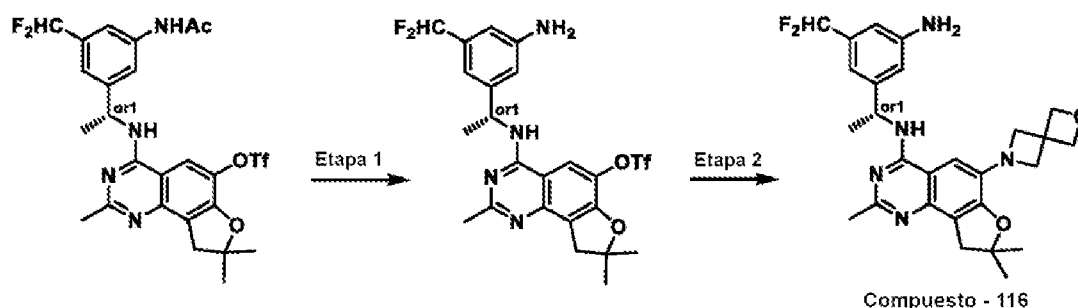
Etapa - 7: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando (R/S)-N-(3-(difluorometil)-5-(1-((2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 483,99 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,82 (t, J = 54 Hz, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,71 - 5,57 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo - 116: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 116)



Etapa - 1: trifluorometanosulfonato de (R/S)-4-((1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de (R/S)-4-((1-(3-acetamido-5-(difluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 547,2 (M+1).

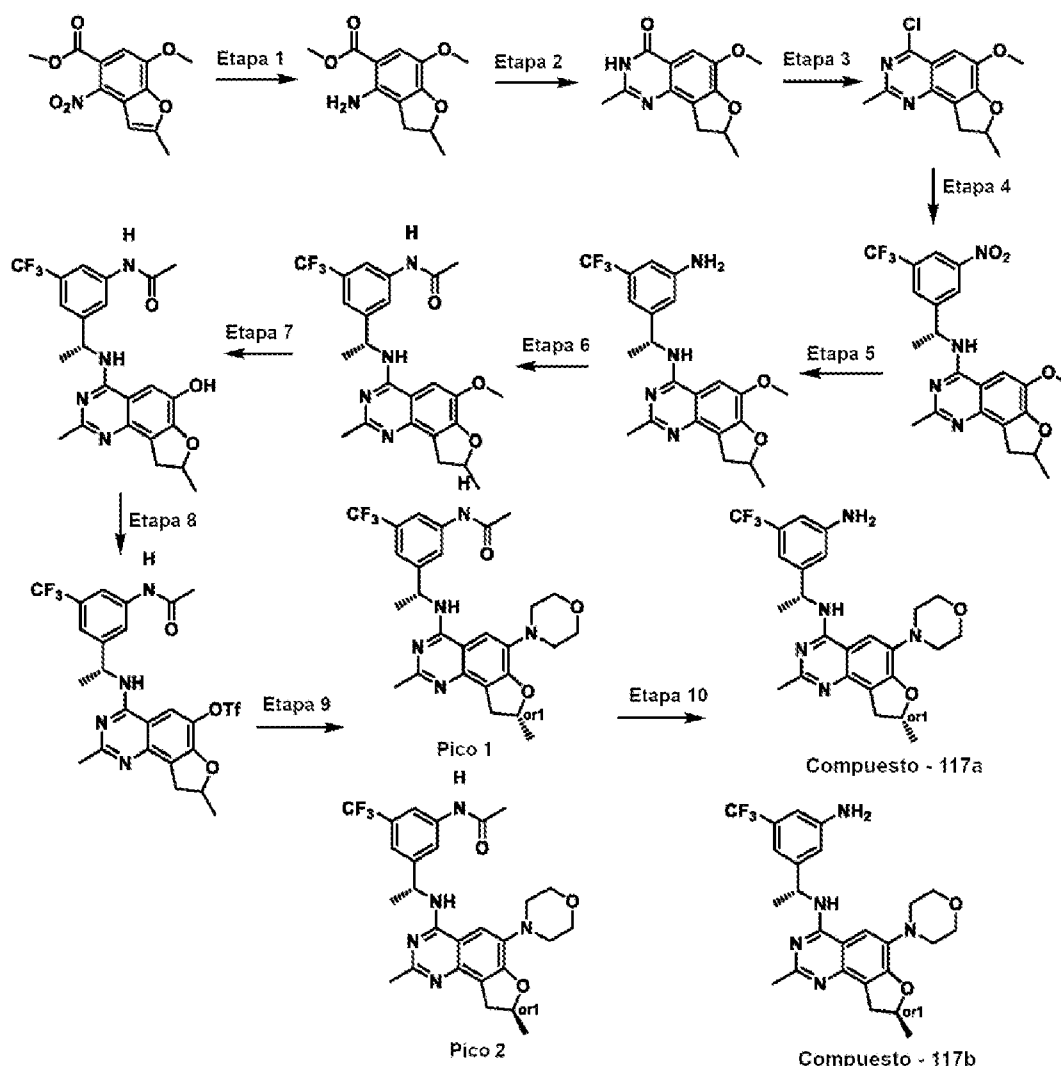
Etapa - 2: (R/S)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de (R/S)-4-((1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)amino)-2,8,8-trimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 113.

5 EM (ES+) m/z = 496,3 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,82 (t, J = 56 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,58 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,08 (s, 4H), 3,13 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

10 Ejemplo - 117: (R/S)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117a) y (S/R)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117b)



15 Etapa - 1: 4-amino-7-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo

A una disolución con agitación de 7-metoxi-2-metil-4-nitrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (5 g, 18,85 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió Pd-C húmedo al 10% (2,006 g, 1,885 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 64 h bajo atmósfera de H_2 (64 psi). Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con MeOH (100 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró el filtrado a presión reducida para obtener residuo bruto (2,3 g). Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente (del 0 al 30%) de acetato de etilo en hexano para proporcionar 4-amino-7-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (1,3 g, rendimiento del 29,1%).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,28 - 3,06 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Etapa - 2: 6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4(3H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-amino-7-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 110.

EM (ES+) m/z = 247,33 (M+1).

Etapa - 3: 4-cloro-6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolina

Se sintetizó el compuesto del título usando 6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4(3H)-ona y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 6 del ejemplo - 112.

EM (ES+) m/z = 265,1 (M+1).

Etapa - 4: 6-metoxi-2,8-dimetil-N-((R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-cloro-6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 7 del ejemplo - 112.

EM (ES+) m/z = 463,17 (M+1).

Etapa - 5: N-(R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando 6-metoxi-2,8-dimetil-N-((R)-1-(3-nitro-5-(trifluorometil)fenil)etil)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del ejemplo - 115.

EM (ES+) m/z = 433,2 (M+1).

Etapa - 6: N-(3-((R)-1-((6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 475,17 (M+1).

Etapa - 7: N-(3-((R)-1-((6-hidroxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-((R)-1-((6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 111.

EM (ES+) m/z = 461,17 (M+1).

Etapa - 8: trifluorometanosulfonato de 4-(((R)-1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(3-((R)-1-((6-hidroxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 3 del ejemplo - 113.

EM (ES+) m/z = 593,83 (M+1).

Etapa - 9: N-(3-((R)-1-(((R/S)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (pico - 1) y N-(3-((R)-1-(((S/R)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (pico - 2)

Se sintetizó el compuesto del título usando trifluorometanosulfonato de 4-(((R)-1-(3-acetamido-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ilo y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del ejemplo - 113.

Pico - 1: TR quiral: 8,02 min, pureza: 100%. EM (ES+) m/z = 530,2 (M+1).

Pico - 2: TR quiral: 8,89 min, pureza: 98,72%. EM (ES+) $m/z = 530,2$ (M+1).

Etapa - 10: (R/S)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117a) y (S/R)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117b)

Se sintetizaron los compuestos del título usando N-(3-((R)-1-(((R/S)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (pico - 1) y N-(3-((R)-1-(((S/R)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-il)amino)etil)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida (pico - 2) y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 113.

Pico - 1 (compuesto - 117a):

EM (ES+) $m/z = 488,3$ (M+1).

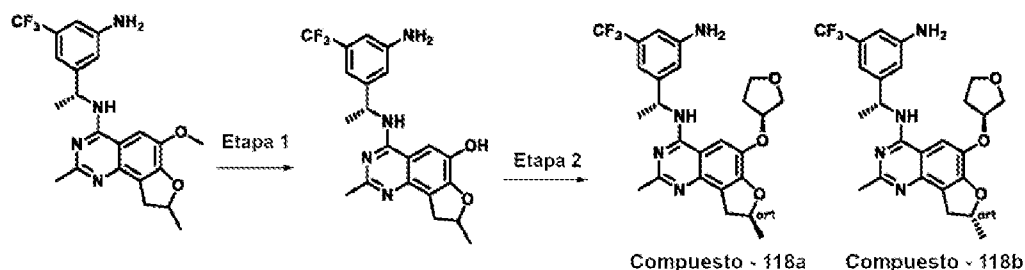
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,71 (s, 1H), 9,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,76 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Pico-2 (compuesto - 117b):

EM (ES+) $m/z = 488,3$ (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,71 (s, 1H), 9,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,76 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo - 118: (R/S)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 118a) y (S/R)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 118b)



Etapa - 1: (((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando N-(R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 111.

EM (ES+) $m/z = 418,35$ (M+1).

Etapa - 2: (R/S)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (pico - 1) (compuesto-118a) y (S/R)-N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (pico - 2) (compuesto - 118b)

Se sintetizó el compuesto del título usando (((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2,8-dimetil-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-6-ol y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 2 del ejemplo - 111.

Pico - 1: (compuesto 118a): TR quiral: 3,86 min, pureza: 99,56%

EM (ES+) $m/z = 489,24$ (M+1).

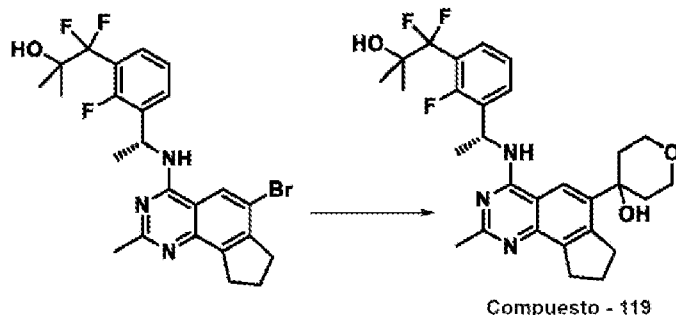
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,62 - 5,57 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 - 2,70 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Pico - 2: (compuesto - 118b): TR quiral: 4,98 min, pureza: 97,63%.

EM (ES+) m/z = 489,24 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,62 - 5,57 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 1H), 3,99 - 3,76 (m, 4H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,25 - 2,70 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo - 119: (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto - 119)

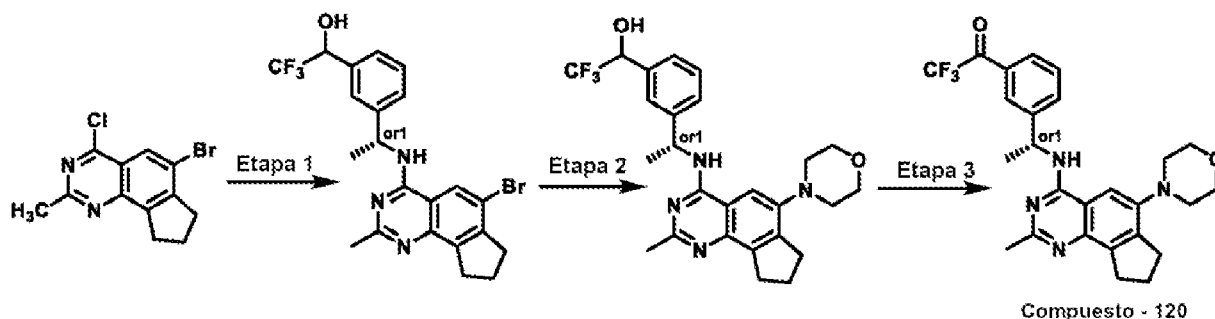


A una disolución de (R)-1-(3-(1-(6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol (producto intermedio - 30) (200 mg, 0,393 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *n*-butil-litio (0,787 ml, 1,967 mmol) a -78°C . Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos a -78°C . Después se añadió una disolución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (comercialmente disponible) (47,3 mg, 0,472 mmol) en THF (0,5 ml) a -78°C y se dejó agitar la disolución resultante durante 3 h a temperatura ambiente. Después se extinguió la reacción con disolución ac. de cloruro de amonio (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2×10 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0 - 50% de acetato de etilo en hexano seguido por purificación con HPLC prep. para proporcionar (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (20 mg, rendimiento del 9,60%) como un sólido blanquecino.

EM (ES+) m/z = 530,19 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 1H), 5,89 - 5,77 (m, 1H), 5,12 (s.a., 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo - 120: (R/S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ona (compuesto - 120)



Etapa - 1: 1-(3-((R/S)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 19 y producto intermedio - 44 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio - 21.

EM (ES+) m/z = 481,24 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 6,85 - 6,73 (m, 1H), 5,66 - 5,49 (m, 1H), 5,22 - 5,02 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Etapa - 2: 2,2,2-trifluoro-1-(3-((R/S)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando 1-(3-((R/S)-1-((6-bromo-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol y morfolina y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el ejemplo -1.

EM (ES+) *m/z* = 487,36 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 - 8,10 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,72 - 5,62 (m, 1H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 4H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 4H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

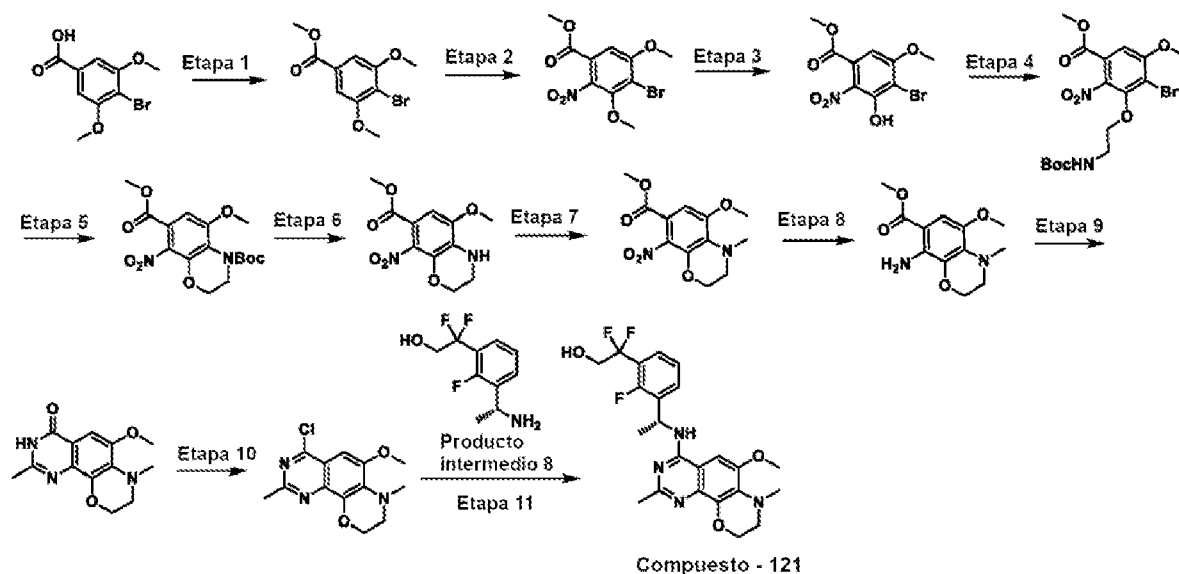
Etapa - 3: (R/S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ona

A una disolución con agitación de 2,2,2-trifluoro-1-(3-((R/S)-1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (350 mg, 0,719 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (610 mg, 1,439 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 3 h. Tras completarse, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite, se diluyó el filtrado con DCM (70 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC prep. de fase inversa para proporcionar (R/S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ona (14 mg, rendimiento del 4,02%) como un sólido marrón claro.

EM (ES+) *m/z* = 485,36 (M+1).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 5,71 - 5,68 (m, 1H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 4H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 121: (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto-121)



Etapa - 1: 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo

A una disolución con agitación de ácido 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoico (125 g, 479 mmol) en metanol (600 ml) se le añadió cloruro de tionilo (41,9 ml, 575 mmol) gota a gota a 0 - 5°C. Después se calentó la mezcla hasta 65°C durante 6 h. Tras completarse la reacción, se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con

acetato de etilo (1000 ml) y se lavó la fase orgánica con disolución de bicarbonato (300 ml × 2). Se lavó la fase orgánica separada con salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (130 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,23 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,88 (s, 3H).

Etapas - 2: 4-bromo-3,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo

10 Se enfrió una disolución de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo (130 g, 473 mmol) en anhídrido acético (2000 ml) hasta 0°C. Se introdujo el ácido nítrico al 70% (45,3 ml, 709 mmol) gota a gota y se calentó la mezcla posterior hasta temperatura ambiente. Se dejó llegar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con acetato de etilo (2 l), se lavó con agua (500 ml × 2) y salmuera (500 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 4-bromo-3,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo (151 g, rendimiento del 100%) como sólido amarillo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,29 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Etapas - 3: 4-bromo-3-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

20 A una disolución con agitación de 4-bromo-3,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo (25,00 g, 78 mmol) en diclorometano (200 ml), se le añadió en porciones cloruro de aluminio (41,7 g, 312 mmol) a 0°C en 20 minutos. Se calentó la disolución de color rojo sangre resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a 25°C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en una suspensión espesa de HCl 1 N (1000 ml) y hielo (1000 g) y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 × 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la masa en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando del 0 al 20% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar 4-bromo-3-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (14,2 g, rendimiento del 59%) como un sólido marrón.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 11,13 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Etapas - 4: 4-bromo-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo

35 A una disolución con agitación de 4-bromo-3-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (14 g, 45,7 mmol) en THF (140 ml) se le añadieron (2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (14,75 g, 91 mmol) y trifenilfosfina (18,00 g, 68,6 mmol) seguido por adición de DIAD (13,34 ml, 68,6 mmol) a TA. Se agitó la masa resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Tras completarse, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente del 0 al 40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 4-bromo-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (14,3 g, rendimiento del 69,6%) como sólido blanco.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,29 (s, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapas - 5: 5-metoxi-8-nitro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4,7-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) y 7-metilo

45 A un tubo sellado que contenía una disolución de 4-bromo-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de metilo (14 g, 31,2 mmol) y Cs_2CO_3 (20,31 g, 62,3 mmol) en tolueno (160 ml) se le añadió Xantphos (3,61 g, 6,23 mmol). Se desoxigenó exhaustivamente la mezcla purgando nitrógeno durante 15 min y después se añadió acetato de paladio (II) (0,700 g, 3,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 120°C durante 1 h. Se enfrió la masa de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío para dar el producto bruto. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente del 0 al 40% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar el 5-metoxi-8-nitro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4,7-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) y 7-metilo (5,6 g, rendimiento del 48,8%) como sólido amarillo pálido.

55 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,06 (s, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,86 - 3,73 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapas - 6: 5-metoxi-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo

60 A una disolución con agitación de 5-metoxi-8-nitro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4,7-dicarboxilato de 4-(terc-butilo) y 7-metilo (5,0 g, 13,57 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió TFA (10,46 ml, 136 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se lavó el residuo bruto con pentano (30 ml × 2), después con dietil éter (30 ml × 2) y se decantó. Se filtró el sólido y se secó para proporcionar 5-metoxi-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo (3,1 g, rendimiento del 85%) como sólido amarillo claro.

65

EM (ES+) m/z = 269,2 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,02 (s, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 2H).

Etapas - 7: 5-metoxi-4-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo

A una suspensión con agitación de 5-metoxi-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo (2,9 g, 10,81 mmol) en ácido acético (90 ml) se le añadió paraformaldehído (3,25 g, 108 mmol) a 25°C bajo atmósfera de N_2 . Después de agitarse durante 1 h a 25°C, se añadió cianoborohidruro de sodio (3,26 g, 51,9 mmol) en porciones a lo largo de 10 min y se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 14 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua con hielo, se neutralizó hasta pH~7 usando disolución de NaOH 6 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para obtener 3,5 g de un compuesto bruto. Se purificó este residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida con elución en gradiente del 50 al 60% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-metoxi-4-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo (2,7 g, rendimiento del 88%).

EM (ES+) m/z = 283,34 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,06 (s, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 2,96 (s, 3H).

Etapas - 8: 8-amino-5-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxilato de metilo

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 7 del producto intermedio - 12 usando reactivos apropiados.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,81 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Etapas - 9: 6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-3H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolin-4(7H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 5 del ejemplo - 110 usando reactivos apropiados.

EM (ES+) m/z = 262,15 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Etapas - 10: 4-cloro-6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolina

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio - 19 usando reactivos apropiados.

EM (ES+) m/z = 280,27 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,97 (s, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

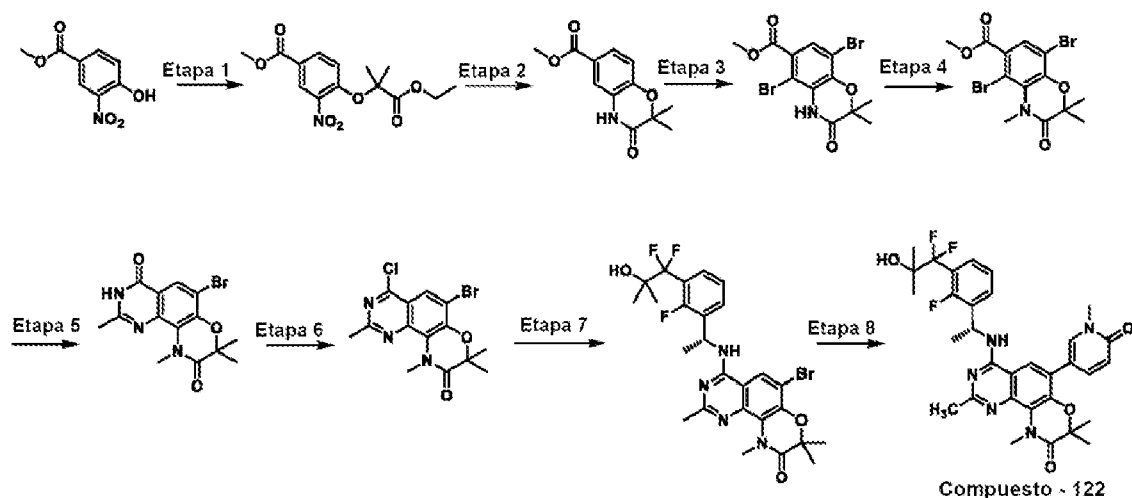
Etapas - 11: (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol

Se sintetizó el compuesto del título usando 4-cloro-6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolina y producto intermedio - 8 y siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio - 21.

EM (ES+) m/z = 463,18 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,81 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,90 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo - 122: (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona (compuesto - 122)



Etapa - 1: 4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-3-nitrobenzoato de metilo

- 5 A una disolución de 4-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (20 g, 101 mmol) en DMF se le añadieron K_2CO_3 (29,4 g, 213 mmol), KI (0,337 g, 2,029 mmol) seguido por adición de 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (comercialmente disponible) (21,77 g, 112 mmol) bajo atmósfera inerte y se continuó el calentamiento a 80°C durante 16 h. Tras completarse, se diluyó la mezcla de reacción con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0-30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-3-nitrobenzoato de metilo (22 g, 70,7 mmol, rendimiento del 69,7%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa - 2: 2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo

- 20 A una disolución con agitación de 4-((1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)-3-nitrobenzoato de metilo (14 g, 45,0 mmol) en ácido acético se le añadió hierro (12,56 g, 225 mmol) y se calentó la masa de reacción a 90°C durante 1 h. Tras completarse, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se diluyó el residuo obtenido con agua (200 ml) y se basificó con $NaHCO_3$ ac. saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (500 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó el compuesto obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0-70% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (9 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanquecino.

EM (ES+) $m/z = 236,14$ (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,83 (s, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

Etapa - 3: 5,8-dibromo-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo

- 35 A una disolución con agitación de 2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (6,5 g, 27,6 mmol) en H_2SO_4 se le añadió NBS (10,82 g, 60,8 mmol) en porciones a temperatura ambiente a lo largo del periodo de 15 min y se continuó la agitación durante 24 h. Se vertió la mezcla de reacción lentamente en agua helada y se filtró el sólido precipitado y se secó a vacío. Se agitó el residuo obtenido en acetato de etilo (60 ml) durante 15 min. Se filtró el sólido separado y se secó a vacío para proporcionar 5,8-dibromo-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (3,7 g, 9,41 mmol, rendimiento del 34,1%).

EM (ES+) $m/z = 393,97$ (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,05 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

Etapa - 4: 5,8-dibromo-2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo

- 45 A una disolución con agitación de 5,8-dibromo-2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,09 mmol), KI (0,084 g, 0,509 mmol) y K_2CO_3 (1,407 g, 10,18 mmol) en DMF se le añadió MeI (0,477 ml, 7,63 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 h. Tras completarse, se vertió la mezcla de reacción lentamente en agua helada y se filtró el sólido precipitado y se secó a vacío para proporcionar 5,8-

dibromo-2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (2 g, 4,91 mmol, rendimiento del 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

Etapa - 5: 6-bromo-2,8,8,10-tetrametil-3,10-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-4,9(8H)-diona

Se calentó una mezcla de 5,8-dibromo-2,2,4-trimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxilato de metilo (700 mg, 1,720 mmol), clorhidrato de acetimidamida (244 mg, 2,58 mmol), yoduro de cobre (I) (65,5 mg, 0,344 mmol) y carbonato de cesio (1121 mg, 3,44 mmol) en DMF a 120°C durante 12 h. Tras completarse, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0-70% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 6-bromo-2,8,8,10-tetrametil-3,10-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-4,9(8H)-diona (270 mg, 0,767 mmol, rendimiento del 44,6%) como un sólido amarillo.

EM (ES+) m/z = 354,22 (M+2).

Etapa - 6: 6-bromo-4-cloro-2,8,8,10-tetrametil-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 6-bromo-2,8,8,10-tetrametil-3,10-dihidro-4H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-4,9(8H)-diona y reactivos apropiados, siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio -19.

EM (ES+) m/z = 372,16 (M+2).

Etapa - 7: (R)-6-bromo-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando 6-bromo-4-cloro-2,8,8,10-tetrametil-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona y producto intermedio -6, siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio -21.

EM (ES+) m/z = 583,08 (M+2).

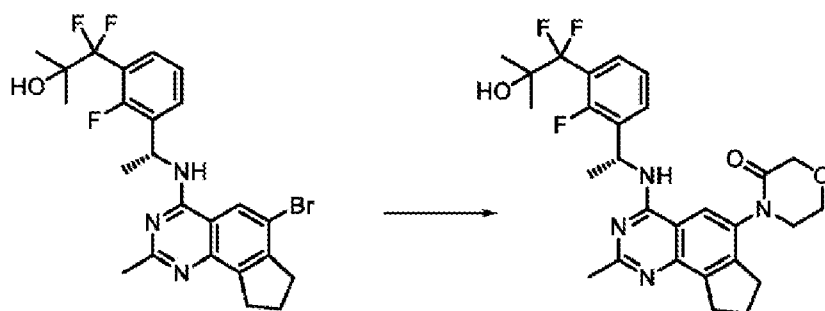
Etapa - 8: (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona

Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-6-bromo-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (comercialmente disponible), siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 87.

EM (ES+) m/z = 610,34 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,37 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 1H), 6,49 - 6,35 (m, 1H), 5,90 - 5,74 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo - 123: (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto-123)



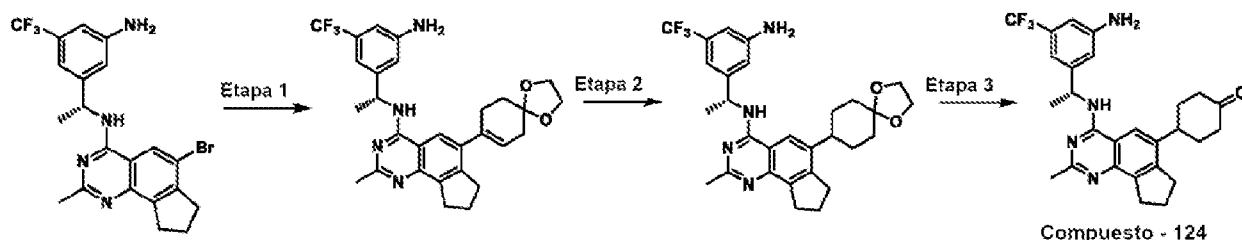
Ejemplo 123

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 30 y morfolin-3-ona (comercialmente disponible) siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en el producto intermedio - 25.

EM (ES+) m/z = 529,44 (M+1).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 5,89 - 5,71 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,86 - 3,53 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,20 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 2H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo - 124: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona (compuesto - 124)



Etapa-1: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título usando producto intermedio - 22 y 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (comercialmente disponible), siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 1 del ejemplo - 87.

EM (ES+) m/z = 525,1 (M+).

Etapa-2: (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina

Se sintetizó el compuesto del título siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa-4 del producto intermedio - 14.

EM (ES+) m/z = 527,2 (M+1).

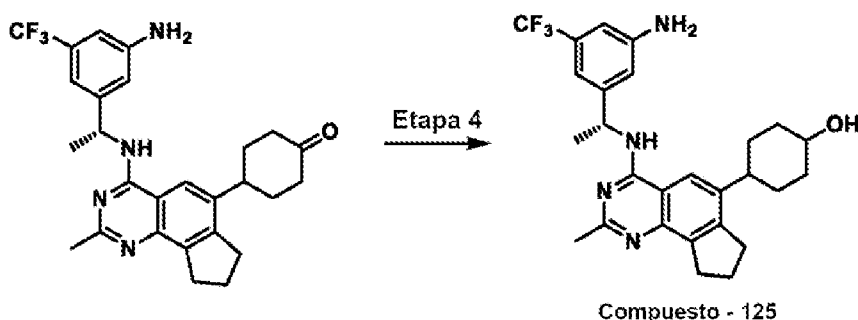
Etapa-3: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona

A una disolución de (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (2g, 3,80 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió TFA (0,585 ml, 7,60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 25°C durante 15 h. Después se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna usando como eluyente el 0-50% de acetato de etilo en hexano y adicionalmente con HPLC prep. para proporcionar (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona (500 mg, rendimiento del 27,3%) como un sólido amarillo.

EM (ES+) m/z = 482,86 (M+).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15-8,09 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 4H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,55 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo - 125: (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ol (compuesto - 125)



Se sintetizó el compuesto del título usando (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona (compuesto - 124), siguiendo un protocolo de reacción análogo tal como se describió en la etapa - 4 del producto intermedio - 2.

EM (ES+) m/z = 485,24 (M+1).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s.a., 1H), 7,96 (s, 1H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,60 (p, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,62 (s.a., 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,42 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo - 126: ensayo de interacción de KRAS-SOS1

Se llevó a cabo un ensayo de interacción para evaluar la capacidad de los compuestos para perturbar las interacciones proteína-proteína entre hSOS1 y hKRASG12C. Se evaluó el efecto inhibitor de compuestos sobre la interacción de GST-hSOS1, 564-1049aa expresada y purificada de manera interna y HIS-hKRASG12C (R06-32DH, SignalChem) usando tecnología de detección de HTRF en ensayo bioquímico. Se incubaron previamente los compuestos con disolución de trabajo 10-50 nM de hSOS1 por pocillo de una placa de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º de cat 6007290) durante 10 min a 20°C en el tampón de ensayo que contenía HEPES 5 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, DTT 1 mM, fracción V de BSA al 0,05% e Igepal al 0,0025%. Se inició la reacción añadiendo disolución de trabajo 100-300 nM de hKRASG12C en tampón de ensayo. El volumen de ensayo total era de 15 μl . Se continuó la reacción durante 30-60 min a 20°C. Después se añadió disolución de detección que contenía AcM anti-GST-d2 (#61GSTDLA, Cisbio BioAssays) y AcM anti-HIS-Tb (#61HISTLA, Cisbio BioAssays), todos preparados en tampón de detección de HTRF (#61DB10RDF, Cisbio BioAssays), y se incubó adicionalmente durante 30-60 min a 20°C. Se registró la señal de HTRF en lector de microplacas PHERASar. Se usó la razón de señal obtenida a 665 nm y 620 nm para calcular el porcentaje de inhibición de compuesto usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{(\text{Razón de prueba} - \text{Razón de control negativo})}{(\text{Razón de control positivo} - \text{Razón de control negativo})} \right] \times 100$$

donde

Control positivo = hSOS1 + hKRASG12C + AcM anti-GST-d2 + AcM anti-HIS-Tb

Control negativo = hKRASG12C + AcM anti-GST-d2 + AcM anti-HIS-Tb

En la tabla 1 a continuación se proporcionan valores de Cl_{50} de la inhibición de la interacción de KRAS-SOS1 de los compuestos según realizaciones de la invención: los compuestos con Cl_{50} de 1 nM a 10 nM se agrupan en el grupo A, los compuestos con Cl_{50} entre 11 nM y 20 nM se agrupan en el grupo B.

Tabla: 1

Grupo	N.ºs de compuesto
A	2, 10, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 33, 35, 42, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 77, 78, 80, 82a, 82b, 84, 85, 87, 101, 108, 113, 114, 115, 117a, 121
B	1, 17, 21, 44, 54, 55a, 55b, 83, 109, 111, 112, 117b, 119

Ejemplo - 127: ensayo de intercambio de nucleótidos de guanina (GNEA)

Se llevó a cabo un ensayo de GNEA para evaluar los efectos de compuestos sobre el intercambio de nucleótidos en hKRASG12C mediado por hSOS1. Se evaluó el efecto inhibitor de compuestos sobre la carga de GTP mediada por

HIS-hSOS1, 564-1049aa sobre GST-hKRASG12C, 1-169aa, ambos expresados y purificados de manera interna, usando tecnología de detección de HTRF en ensayo bioquímico. Se incubaron previamente los compuestos con disolución de trabajo de hSOS1 que contenía hSOS1 10-50 nM y EDA-GTP-DY-647P1 200 nM (producción personalizada, Jena Biosciences) por pocillo de una placa de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º de cat. 6007290) durante 10 min a 20°C en el tampón de ensayo que contenía HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, fracción V de BSA al 0,05% e Igepal al 0,0025%. Se inició la reacción añadiendo disolución de trabajo de hKRASG12C que contenía hKRASG12C 25-125 nM y AcM anti-GST-Tb (#61GSTTLA, Cisbio BioAssays) en tampón de ensayo. El volumen de ensayo total era de 15 µl. Se continuó la reacción durante 30-60 min a 20°C. Se registró la señal de HTRF en un lector de microplacas PHERAStar. Se usó la razón de señal obtenida a 665 nm y 620 nm para calcular el porcentaje de inhibición de compuesto de la siguiente manera.

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{(\text{Razón de prueba} - \text{Razón de control negativo})}{(\text{Razón de control positivo} - \text{Razón de control negativo})} \right] \times 100$$

donde,

Control positivo = hSOS1 + EDA-GTP-DY-647P1 + hKRASG12C + AcM anti-GST-Tb

Control negativo = EDA-GTP-DY-647P1 + hKRASG12C + AcM anti-GST-Tb

En la tabla 2 a continuación se proporcionan valores de Cl_{50} de la inhibición del intercambio de nucleótidos de guanina de los compuestos de invención: los compuestos con Cl_{50} de 1 nM a 30 nM se agrupan en el grupo A, los compuestos con Cl_{50} entre 31 nM y 70 nM se agrupan en el grupo B y los compuestos con Cl_{50} entre 71 nM y 130 nM se agrupan en el grupo C.

Tabla 2

Grupo	N.ºs de compuesto
A	2, 10, 22, 23, 30, 33, 35, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 78, 82a, 82b, 84, 85, 113, 121
B	24, 26, 28, 42, 54, 55a, 87, 114, 115, 117a, 119
C	55b, 83

Ejemplo - 128: protocolo de ensayo de fosforilación de ERK

Se sometieron a prueba los compuestos para determinar su capacidad para inhibir pERK tras la estimulación de EGF en células DLD1. Se sembraron células a 0,2 millones de células por pocillo en placa de cultivo tisular de unión a células de 96 pocillos en 100 µl de medio completo y se dejaron reposar durante la noche (de 16 a 20 h). Al día siguiente, se trataron las células con diversas concentraciones de compuestos de prueba durante 2 h seguido por estimulación con hEGF 200 ng/ml (diluido en PBS) durante 5 minutos. Después se lavaron las células una vez con PBS y se sometieron a lisis en tampón de lisis recién preparado (proporcionado con el kit de ensayo alphascreen surefire ERK1/2 p-T202/Y204, n.º de cat.: TGRESB10K, Perkin Elmer). Se llevó a cabo la lisis en un agitador de placas durante 10-15 min. Se transfirió el lisado a una placa 386 white opti-plate (Perkin Elmer) y se llevó a cabo un ensayo alphascreen para detectar pERK según las instrucciones del fabricante. Se leyó la placa después de 2 h de incubación en un agitador de placas a 300 RPM, 25-28°C. Se considera que la diferencia entre control de vehículo no estimulado y estimulado es el 100% de fosforilación de ERK, y se calcula en consecuencia el % de inhibición de compuestos.

$$\% \text{ de inhibición} = \left[\frac{(\text{Promedio estimulado} - \text{Promedio sin estimular}) - (\text{Promedio prueba} - \text{Promedio sin estimular})}{(\text{Promedio estimulado} - \text{Promedio sin estimular})} \right] \times 100$$

En la tabla 3 a continuación se proporcionan valores de Cl_{50} de la inhibición de la fosforilación de ERK de los compuestos de la invención: los compuestos con Cl_{50} de 1 nM a 200 nM se agrupan en el grupo A, los compuestos con Cl_{50} entre 201 nM y 500 nM se agrupan en el grupo B.

Tabla 3:

Grupo	N.ºs de compuesto
A	1, 2, 10, 13, 19, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55a, 55b, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 66, 67a, 68, 69, 70, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 77, 78, 82a, 82b, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 101, 102, 105, 112, 113, 114, 115, 116, 117a, 117b, 118a, 118b, 119, 121, 125
B	6, 9, 20, 21, 32, 61b, 80, 100, 104, 109, 111, 120, 122, 123, 124

Ejemplo - 129: protocolo de ensayo de formación de colonias (actividad de agente individual)

Se sembraron células DLD-1 / MIA PaCa-2 a una densidad de 300 / 500 células por pocillo respectivamente en placa de cultivo tisular de 48 pocillos y se dejaron reposar las células durante la noche (de 16 a 20 h). Al día siguiente, se trataron las células con diferentes concentraciones de compuesto de prueba o de referencia y se incubaron las placas de ensayo en condiciones de cultivo celular convencionales (37°C con CO₂ al 5%). Tras 7 días de tratamiento farmacológico, se retiraron los medios de cada pocillo y se lavaron las placas con PBS. Se tiñeron colonias con disolución de violeta cristal durante 2-5 min. Después se lavó cuidadosamente la placa con agua corriente y se secó al aire. Para la cuantificación, se añadieron 200 µl de disolución de eliminación de tinción que contenía ácido acético glacial al 10% a cada pocillo y se dejó solubilizar violeta cristal de las colonias durante 20-30 min en un agitador de placas. Tras la solubilización, se registró la absorbancia de la tinción extraída en un lector de placas BioTek Synergy Neo II a 590 nm. Los valores de absorbancia eran directamente proporcionales al crecimiento de colonias.

$$\% \text{ de inhibición} = \left[\frac{(\text{Abs. de vehículo promedio} - \text{Abs. de blanco promedio}) - (\text{Abs. de prueba promedio} - \text{Abs. de blanco promedio})}{(\text{Abs. de vehículo promedio} - \text{Abs. de blanco promedio})} \right] \times 100$$

Nota: el blanco solo contiene disolución de eliminación de tinción

Los compuestos 87 y 82a mostraron valores de CI₅₀ en el intervalo de 0,5 - 6 µM en línea celular DLD-1.

Ejemplo - 130: protocolo de ensayo de formación de colonias (estudio de combinación)

Se llevó a cabo un ensayo de formación de colonias para investigar los efectos combinatorios de inhibidores de SOS1 con inhibidor de KRAS^{G12C}, inhibidor de EGFR o inhibidor de ERK en la reducción de la actividad clonogénica de células MIA PaCa-2 *in vitro*. Se sembraron células MIA PaCa-2 a 500 células por pocillo en una placa de cultivo tisular de 48 pocillos y se dejaron reposar las células durante la noche (de 16 a 20 h). Al día siguiente, se trataron las células con diversas concentraciones de agentes dirigidos para generar CI₅₀ con o sin concentraciones crecientes de SOS1i, y se incubaron las placas de ensayo en condiciones de cultivo celular normales. Después de 7 días de tratamiento farmacológico, se retiraron los medios de cada pocillo y se lavaron las placas con PBS. Se tiñeron colonias celulares con disolución de violeta cristal durante 2-5 min. Después se lavó cuidadosamente la placa con agua corriente y se secó al aire. Para la cuantificación, se añadieron 200 µl de disolución de eliminación de tinción que contenía ácido acético glacial al 10% a cada pocillo y se dejaron solubilizar colonias teñidas durante 20-30 min en un agitador de placas. Tras la solubilización, se registró la absorbancia de la tinción extraída en un lector de placas BioTek Synergy Neo II a 590 nm. Los valores de absorbancia eran directamente proporcionales al crecimiento de colonias.

Se investigó el potencial de combinación determinando la CI₅₀ de agente individual de agentes dirigidos frente a la CI₅₀ de agentes dirigidos cuando se usan en combinación con SOS1i. La reducción de valores de CI₅₀ de agentes dirigidos en presencia de SOS1i sugiere la potenciación de actividad antiproliferativa de agentes dirigidos mediante SOS1i.

$$\% \text{ de inhibición} = \left[\frac{(\text{Abs. de vehículo promedio} - \text{Abs. de blanco promedio}) - (\text{Abs. de prueba promedio} - \text{Abs. de blanco promedio})}{(\text{Abs. de vehículo promedio} - \text{Abs. de blanco promedio})} \right] \times 100$$

Nota: el blanco solo contiene disolución de eliminación de tinción

Ejemplo - 131: ensayo de actividad anticancerígena en esferoides en 3D

Se sembraron células MIA PaCa-2 a 2000 células por pocillo en una placa de cultivo tisular de unión ultrabaja de 96 pocillos en 100 µl de medio completo y se dejaron reposar las células durante la noche (de 16 a 20 h). Al día siguiente, se trataron las células con diversas concentraciones de compuesto de prueba o de referencia y se incubó la placa de ensayo en condiciones de cultivo celular convencionales tal como se mencionó anteriormente. En el 5º día de tratamiento, se centrifugó la placa a 1000 rpm durante 5 min, y se repusieron los medios con tratamientos nuevos. Se incubó la placa en condiciones de cultivo celular convencionales durante 5 días más. Después de 10 días de tratamiento farmacológico, se retiraron 100 µl de medios de cada pocillo seguido por adición de 100 µl/pocillo de reactivo Cell Titer Glo (CTG) por pocillo. Se envolvió la placa en lámina de aluminio y se mantuvo en un agitador (700 RPM) durante 3 minutos seguido por incubación adicional durante 10 minutos en la oscuridad. Se transfirieron 100 µl de disolución de cada pocillo a una placa de cultivo tisular blanca opaca de 96 pocillos y se leyó en un lector de placas BioTek Synergy Neo II. Las RLU (unidades de luz relativas) eran directamente proporcionales al número de células en proliferación activa.

$$\% \text{ de inhibición} = \left[\frac{(\text{RLU de vehículo promedio} - \text{RLU de blanco promedio}) - (\text{RLU de prueba promedio} - \text{RLU de blanco promedio})}{(\text{RLU de vehículo promedio} - \text{RLU de blanco promedio})} \right] \times 100$$

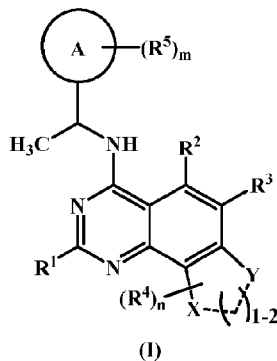
Nota: el blanco solo contiene CTG y medio (no células)

Experimentos *in vivo*:

- 5 Se evaluó la eficacia *in vivo* del compuesto 87 en modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático humano MIA PaCa-2 en ratones desnudos.
- 10 Se inyectaron 20×10^6 células MIA PaCa-2 por vía subcutánea en presencia de PBS y Matrigel en una razón de 1:1 en ratones desnudos. Se aleatorizaron los ratones que portaban tumor una vez que los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 154-159 mm³ (intervalo de volumen tumoral de 107-248 mm³). Se dividieron los ratones en los siguientes grupos (n=7-8/grupo): control de vehículo y compuesto 87 (50 mg/kg; b.i.d.).
- 15 Se sometió a prueba el compuesto 87 para determinar la inhibición de crecimiento tumoral en modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático humano MIA PaCa-2 subcrónico en ratones desnudos usando el procedimiento de ensayo facilitado anteriormente; se encontró que el % de inhibición de crecimiento tumoral a una dosis de 50 mg/kg era de más del 70%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo,



en la que

el anillo A se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclilo;

'---' es o bien un enlace sencillo o bien un doble enlace;

X e Y se seleccionan independientemente de C, O y NR^c, con la condición de que tanto X como Y no pueden ser O al mismo tiempo;

R¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

R³ se selecciona de -OR⁶, -NR^aR^b, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona de oxo y alquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ se selecciona de halógeno, ciano, -NR^cR^d, alquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con -C(=O) o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente formando dos grupos R⁵ unidos a los átomos de carbono adyacentes un heterociclo sustituido o no sustituido;

R⁶ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido con heterociclilo sustituido;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo;

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3;

n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4;

cuando un grupo alquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, ciano, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR⁷, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(=O)R⁹ y -C(=O)NR⁸R^{8a};

cuando un grupo cicloalquilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), halógeno, alquilo, hidroxialquilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR⁷, -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo), -NR⁸R^{8a}, -NR⁸C(=O)R⁹ y -C(=O)NR⁸R^{8a};

cuando el grupo arilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo,

heteroarilo, $-OR^7$, $-NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^8R^{8a}$, $-SO_2$ -alquilo, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)O$ -alquilo;

5 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^7$, $-NR^8R^{8a}$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^8R^{8a}$, $-SO_2$ -alquilo, $-C(=O)OH$ y $-C(=O)O$ -alquilo;

10 cuando el grupo heterociclo está sustituido, está sustituido o bien en un átomo de carbono de anillo o bien en un heteroátomo de anillo, y cuando está sustituido en un átomo de carbono de anillo, está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo ($=O$), halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, perhaloalquilo, $-OR^7$, $-C(=O)NR^8R^{8a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo, $-N(H)C(=O)(alquilo)$, $-N(H)R^8$ y $-N(alquilo)_2$; y cuando el grupo heterociclo está sustituido en un nitrógeno de anillo, está sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-SO_2(alquilo)$, $-C(=O)R^9$ y $-C(=O)O(alquilo)$; cuando el grupo heterociclo está sustituido en un azufre de anillo, está sustituido con 1 o 2 grupo(s) oxo ($=O$);

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo, perhaloalquilo y cicloalquilo;

20 R^8 y R^{8a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; y

R^9 se selecciona de alquilo y cicloalquilo.

25 2. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en el que A se selecciona de arilo y heteroarilo.

30 3. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según la reivindicación 1 o 2, en el que A se selecciona de fenilo y piridilo.

35 4. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es alquilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es metilo.

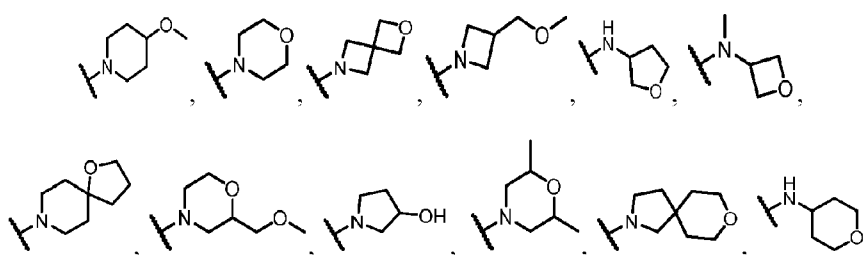
40 6. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 es hidrógeno.

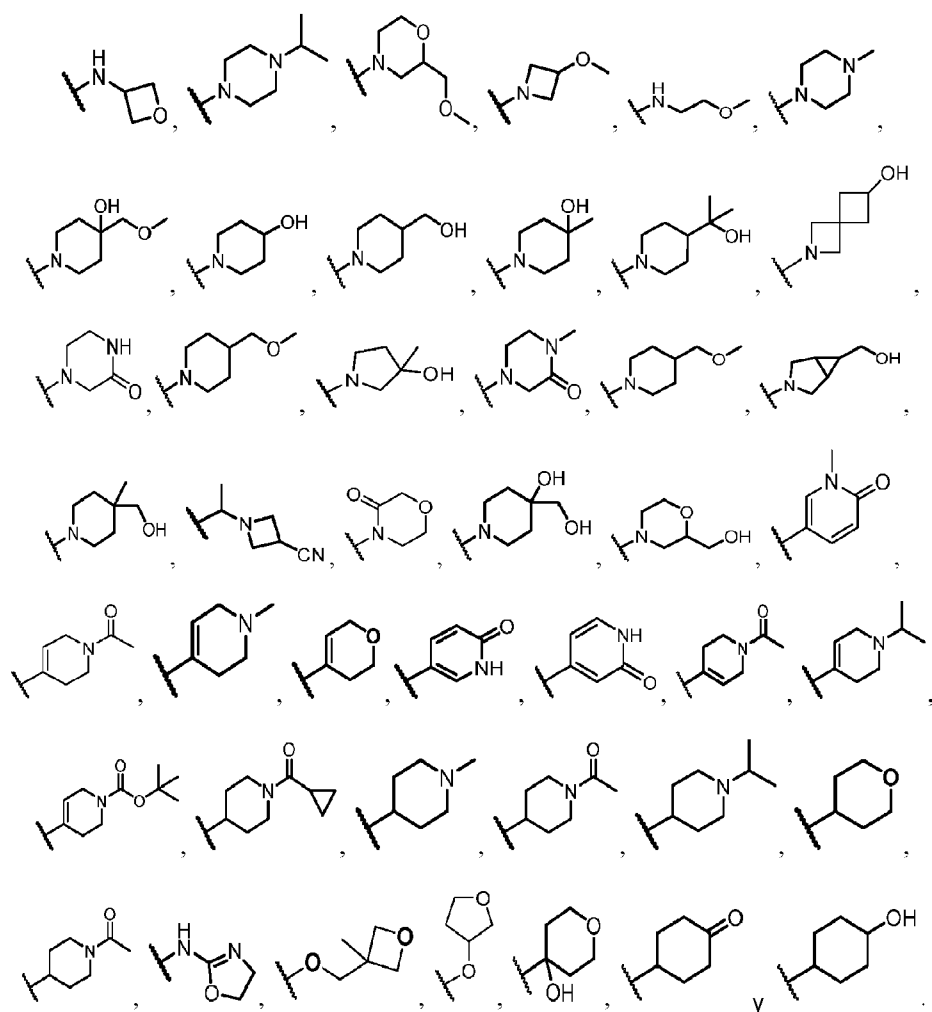
45 7. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 se selecciona de $-OR^6$, $-NR^aR^b$, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido.

50 8. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 se selecciona de

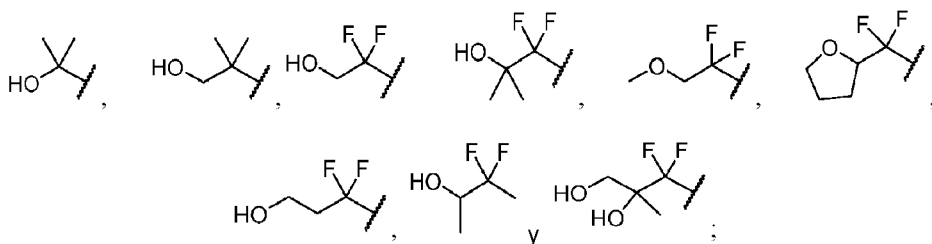
$-OCH_3$,

55





- 5
- 10
- 15 9. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^4 se selecciona de oxo y metilo.
- 20 10. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-NR^dR^d$, alquilo sustituido o no sustituido y alquilo sustituido con $-C(=O)$ o no sustituido; opcionalmente formando dos grupos R^5 unidos a los átomos de carbono adyacentes un heterociclo sustituido o no sustituido.
- 25 11. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^5 se selecciona de flúor, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CHF_2$, $-CN$, $-COCF_3$,

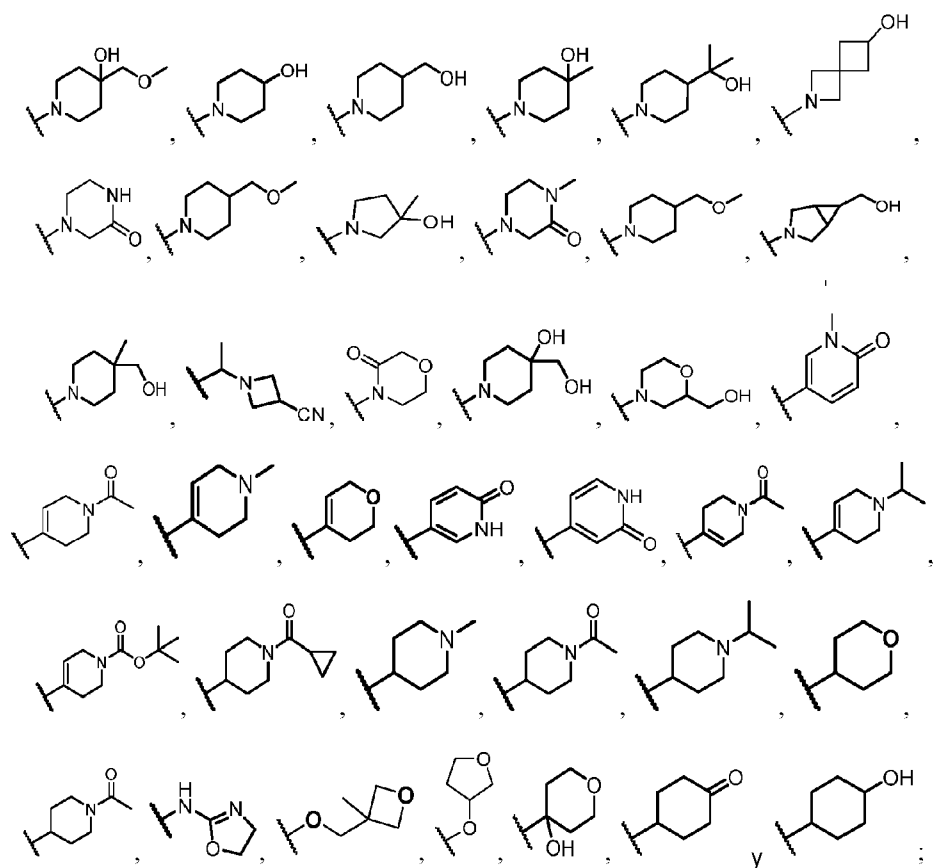


opcionalmente formando dos grupos R^5 unidos a los átomos de carbono adyacentes

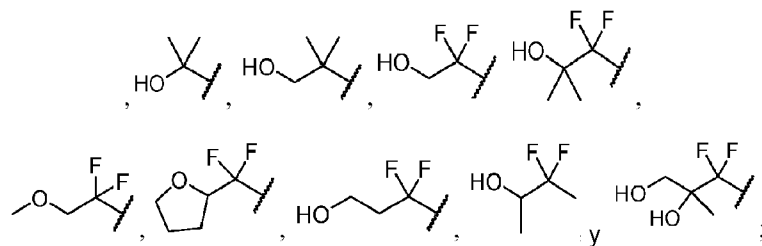
- C1CCC2(C1)CCC2

-

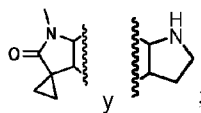
- 



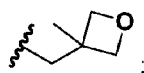
R⁴ se selecciona de oxo y metilo; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en flúor, -CH₃, -CF₃, -NH₂, -CHF₂, -CN, -COCF₃,



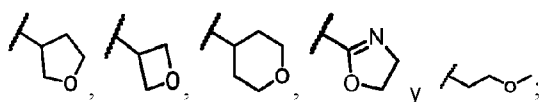
opcionalmente formando dos grupos R⁵ unidos a los átomos de carbono adyacentes



R⁶ se selecciona de metilo, tetrahidrofuran-3-ilo y



R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo,



R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo; m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2 y 3; n es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4.

17. El compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el compuesto se selecciona de:

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 1);

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 2);

2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 3);

2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 4);

N-(1-(5-amino-2-fluoro-3-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 5);

2-metil-2-(3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 6);

1,1-difluoro-2-metil-1-(3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 7);

N-(1-(2-amino-6-(trifluorometil)piridin-4-il)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 8);

(R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 9);

(R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 10);

2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 11);

(R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶,2-dimetil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 12);

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 13);

N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 14);

(S)-1-(4-((1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 15);

(R)-1-(4-((1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 16);

N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 17);

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 18);

N⁴-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-((S)-tetrahidrofuran-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 19);

- N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 20);
- 5 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 21);
- (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 22);
- 10 (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 23);
- (R)-N-(1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 24);
- 15 (S)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 25);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-(metoximetil)azetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 26);
- 20 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 27);
- 25 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-N⁶-(oxetan-3-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 28);
- (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(oxetan-3-ilamino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 29);
- 30 (R)-1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 30);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 31);
- 35 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-((S)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 32);
- 40 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 33);
- N-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 34);
- 45 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 35);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 36);
- 50 1'-metil-4'-1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (compuesto - 37);
- 55 N-(1-(3-(difluoro(tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 38);
- N-((S/R)1-(3-(difluoro((S/R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 39);
- 60 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-5-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 40);
- 2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 41);
- 65

- 2,2-difluoro-2-(3-(1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)-2-metilfenil)etan-1-ol (compuesto - 42);
- 5 (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁸-(2-metoxietil)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 43);
- (R)-1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)pirrolidin-3-ol (compuesto - 44);
- 10 2,2-difluoro-2-(2-metil-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 45);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 46);
- 15 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 47);
- (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 48);
- 20 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)metanol (compuesto - 49);
- 25 (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-metilpiperidin-4-ol (compuesto - 50);
- (R)-2-(1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-il)propan-2-ol (compuesto - 51);
- 30 (R)-2-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-2-azaespiro[3.3]heptan-6-ol (compuesto - 52);
- (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto - 53);
- 35 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 54);
- 40 1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 55);
- (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiperazin-2-ona (compuesto - 56);
- 45 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 57);
- 50 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((1R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 58);
- (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 59);
- 55 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 60);
- 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 61);
- 60 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(metoximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 62);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 63);
- 65

- (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-((6-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropan-2-ol (compuesto - 64);
- 5 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-4-ol (compuesto - 65);
- (R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperazin-2-ona (compuesto - 66);
- 10 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3-metilpirrolidin-3-ol (compuesto - 67);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 68);
- 15 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-metoxi)etil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 69);
- (R)-3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-1-ol (compuesto - 70);
- 20 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-3-hidroxi)propil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 71);
- 25 1-(4-(((R)-1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi)propil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(metoximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 72);
- 1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-((R)-1-((2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)propan-2-ol (compuesto - 73);
- 30 1-(1-(4-(((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)etil)azetidín-3-carbonitrilo (compuesto - 74);
- (R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 75);
- 35 N-(1-(3-amino-5-fluorofenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 76);
- 40 N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 77);
- N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 78);
- 45 3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)benzonitrilo (compuesto - 79);
- N-(1-(3-amino-5-metilfenil)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 80);
- 50 N-(1-(indolin-4-il)etil)-2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 81);
- 3,3-difluoro-3-(2-fluoro-3-(1-((2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)-2-metilpropano-1,2-diol (compuesto - 82);
- 55 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto - 83);
- (R)-1-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 84);
- 60 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 85);
- (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-ol (compuesto - 86);
- 65 2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-((R)-1-((6-((R)-2-(hidroximetil)morfolino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 86);

- (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 87);
- 5 (R)-5-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 88);
- 10 1-metil-5-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 89);
- (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 90);
- 15 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 91);
- 1-(4-(2-metil-4-((1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 92);
- 20 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 93);
- (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 94);
- 25 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto - 95);
- (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (compuesto - 96);
- 30 (R)-5-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (compuesto - 97);
- 35 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 98);
- (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto - 99);
- 40 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)(ciclopropil)metanona (compuesto - 100);
- 45 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 101);
- (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 102);
- 50 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 103);
- (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 104);
- 55 (R)-1-(4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[h]quinazolin-6-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (compuesto - 105);
- (R)-N⁴-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-N⁶-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4,6-diamina (compuesto - 106);
- 60 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 107);
- 65 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 108);

N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-amina (compuesto - 109);

5 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metoxi-2,8-dimetilfuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 110);

N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)furo[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 111);

10 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 112);

15 (R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 113);

(R)-N-(1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 114);

20 (R)-N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 115);

N-(1-(3-amino-5-(difluorometil)fenil)etil)-2,8,8-trimetil-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 116);

25 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-morfolino-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 117);

30 N-((R)-1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)-2,8-dimetil-6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)-8,9-dihidrofuro[2,3-h]quinazolin-4-amina (compuesto - 118);

(R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)tetrahidro-2H-piran-4-ol (compuesto - 119);

35 2,2,2-trifluoro-1-(3-(1-(2-metil-6-morfolino-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ona (compuesto - 120);

(R)-2,2-difluoro-2-(2-fluoro-3-(1-((6-metoxi-2,7-dimetil-8,9-dihidro-7H-[1,4]oxazino[3,2-h]quinazolin-4-il)amino)etil)fenil)etan-1-ol (compuesto - 121);

40 (R)-4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2,8,8,10-tetrametil-6-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-8H-[1,4]oxazino[2,3-h]quinazolin-9(10H)-ona (compuesto - 122);

45 (R)-4-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)-2-fluorofenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)morfolin-3-ona (compuesto - 123);

(R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ona (compuesto - 124); y

50 (R)-4-(4-((1-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)etil)amino)-2-metil-8,9-dihidro-7H-ciclopenta[h]quinazolin-6-il)ciclohexan-1-ol (compuesto - 125).

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un portador farmacéuticamente aceptable.

55 19. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o un estado mediante inhibición de SOS1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

60 20. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado mediante inhibición de la

65

interacción de proteína de la familia de SOS1 y RAS en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto.

- 5 21. Un compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado según la reivindicación 19 o 20, en el que dicha enfermedad, trastorno y/o estado es cáncer.
- 10 22. Un compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado según la reivindicación 21, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cánceres con mutación de BRAF de clase 3, cáncer hematológico, colangiocarcinoma, mieloma múltiple, melanoma, cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de tiroides, leucemia mieloide aguda, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer gástrico, cáncer de cuello uterino, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, linfoma difuso de células B grandes, cáncer esofágico, leucemia linfocítica crónica, cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer renal, síndrome de neuroma mucoso puro, émulis fibroso y sarcomas.
- 15 23. Un compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado según la reivindicación 19 o 20, en el que dicha enfermedad es infección aguda por *Staphylococcus aureus* (pacientes pediátricos), síndrome de dificultad respiratoria aguda/lesión pulmonar aguda y septicemia.
- 20 24. Un compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado según la reivindicación 19 o 20, en el que dicha enfermedad es una rasopatía.
- 25 25. Un compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno y/o estado según la reivindicación 24, en el que la rasopatía se selecciona del grupo que consiste en neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Noonan (NS), síndrome de Noonan con lentigos múltiples (NSML), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), síndrome de Costello (CS), síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC), síndrome de Legius, síndrome de tipo Noonan/de lesiones múltiples de células gigantes y fibromatosis gingival hereditaria (HGF).
- 30 26. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que dicho compuesto se administra en combinación con al menos otro principio farmacológicamente activo.
- 35 27. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su polimorfo o solvato del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de cáncer, en el que el compuesto se administra antes, después o junto con al menos otro principio farmacológicamente activo.