



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0813999-7 A2



(22) Data do Depósito: 03/07/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 08/01/2009

(54) Título: CICLOPENTANOS DE PIRIMIDIL COMO INIBIDORES DE AKT PROTEÍNA CINASE

(51) Int. Cl.: C07D 401/12; C07D 403/12; A61K 31/517; A61P 9/00; A61P 25/28; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/07/2007 US 60/948,138; 09/01/2008 US 61/020,088.

(71) Depositante(es): ARRAY BIOPHARMA, INC.; GENENTECH, INC..

(72) Inventor(es): JOSEF BENCSIK; JAMES F. BLAKE; JAMES M. GRAHAM; MARTIN F. HENTEMANN; NICHOLAS C. KALLAN; IAN S. MITCHELL; STEPHEN T. SCHLACHTER; KEITH L. SPENCER; DENGMINXIAO; RUI XU; MIKE WELCH; JUN LIANG; BRIAN S. SAFINA.

(86) Pedido PCT: PCT US2008069144 de 03/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/006567 de 08/01/2009

(85) Data da Fase Nacional: 05/01/2010

(57) Resumo: CICLOPENTANOS DE PIRIMIDIL COMO INIBIDORES DE AKT PROTEÍNA CINASE A presente invenção fornece compostos de fórmula 1, incluindo tautômeros, enantiômeros resolvidos, diastereômeros, solvatos, metabólitos, sais e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos Também são fornecidos métodos de emprego dos compostos desta invenção como inibidores de AKT proteína cinase e para o tratamento de doenças hiperproliferativas tais como câncer

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"CICLOPENTANOS DE PIRIMIDIL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, KIT E USO".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Prioridade de Invenção

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisional dos Estados Unidos Número 60/948.138 que foi depositado em 5 de julho de 2007, e Pedido Provisional dos Estados Unidos Número 61/020.088 que foi depositado em 9 de janeiro de 2008, ambos os quais estão por meio deste
10 incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se ao novos inibidores de serina/treonina proteína cinases (por exemplo, AKT e cinases relacionadas), composições farmacêuticas que contêm os inibidores, e métodos para a preparação des-
15 tes inibidores. Os inibidores, são úteis, por exemplo, para o tratamento de doenças hiperproliferativas, tais como câncer e inflamação, em mamíferos.

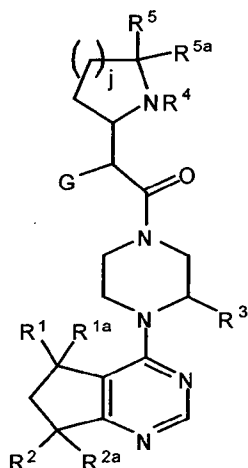
Descrição do Estado da Técnica

Proteína cinases (PK) são enzimas que catalisam a fosforilação de grupos hidróxi em resíduos de tirosina, serina e treonina de proteínas por trans-
20 ferência do (gama) fosfato terminal de ATP. Por meio de séries de reações de transdução de sinal, estas enzimas modulam crescimento, diferenciação e proliferação celular, isto é, virtualmente todos aspectos da vida celular de uma maneira ou de outra dependem da atividade de PK (Hardie, G. e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Books I and II*, Academic Press, San Diego, CA). A-
25 lém disso, atividade de PK anormal foi relacionada com um hospedeiro de distúrbios, variando de doenças que relativamente não ameaçam a vida tais como psoríase a doenças extremamente virulentas tais como glioblastoma (câncer cerebral). Proteína cinases são uma classe-alvo importante para a modulação terapêutica (Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309).

30 Significativamente, a fosforilação e/ou expressão de proteína atípica é frequentemente relatada como sendo um dos efeitos causadores de proliferação celular anormal, metástase e sobrevivência celular em cân-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula:



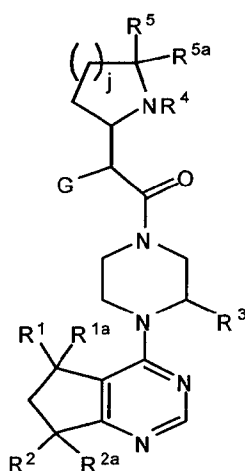
e enantiômeros e sais do mesmo, em que:

- 5 G é fenila, naftaleno, uma heteroarila de 5 a 6 membros ou uma heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros em que a fenila, naftaleno, heteroarila de 5 a 6 membros ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros é opcionalmente substituído com um a quatro grupos R^a;
- R¹ e R^{1a} são independentemente selecionados de H, Me, Et, -
- 10 CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ ou CH₂F;
- R² é H, -OH, -OMe ou F;
- R^{2a} é H, Me ou F, ou
- R² e R^{2a} são oxo;
- R³ é H, Me, Et, ou CF₃;
- 15 R⁴ é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com F, -OH ou -O(C₁-C₃ alquila);
- R⁵ e R^{5a} são independentemente selecionados de H e C₁-C₄ alquila, ou R⁵ e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo carbonila, uma cicloalquila de 5 a 6 membros ou um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio;
- 20 cada R^a é independentemente halogênio, C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, -O-(C₁-C₆-alquila), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-alquila), CN, fenila, -

OCH₂-fenila, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-alquila), -N-(C₁-C₆-alquila)₂, piperidina, pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-alquila), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-alquila), e C(O)N(C₁-C₆-alquila)₂; e

- 5 j é 1 ou 2; e quando j for 2, o NR⁴ oposto ao carbono no anel j pode ser substituído com um heteroátomo de O.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula:



e enantiômeros e sais do mesmo, em que:

- 10 G é fenila opcionalmente substituída com um a quatro grupos R^a ou uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por um halogênio;

R¹ e R^{1a} são independentemente selecionados de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ ou CH₂F;

- 15 R² é H, -OH, -OMe ou F;

R^{2a} é H, Me ou F, ou

R² e R^{2a} são oxo;

R³ é H, Me, Et, ou CF₃;

- 20 R⁴ é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com F, -OH ou -O(C₁-C₃ alquila);

R⁵ e R^{5a} são independentemente selecionados de H e C₁-C₄ alquila, ou R⁵ e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 5 a 6 membros ou heterociclo de 5 a 6 membros,

em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio;

cada R^a é independentemente halogênio, C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, -O-(C₁-C₆-alquila), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-alquila), CN, -OCH₂-fenila, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-alquila), -N-(C₁-C₆-alquila)₂, piperidina, pirrolidina, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-alquila), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-alquila), e C(O)N(C₁-C₆-alquila)₂;

j é 1 ou 2; e quando j for 2, o NR⁴ oposto ao carbono no anel j pode ser substituído com um heteroátomo de O.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que

R² é selecionado de H, -OH, -OMe ou F;

R^{2a} é selecionado de H, Me ou F;

R⁴ é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com -OH ou -O(C₁-C₃ alquila);

R⁵ e R^{5a} são independentemente selecionados de H e C₁-C₄ alquila; e

j é 1 ou 2.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R³ é H.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁵ é H.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^{5a} é H.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁵ é metila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7, caracterizado pelo fato de que R^{5a} é metila.

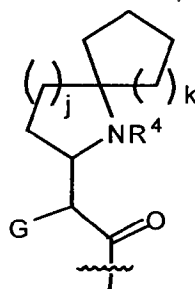
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁵ é etila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 7 e 9, caracterizado pelo fato de que R^{5a} é etila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 4, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 5 a 6 membros.

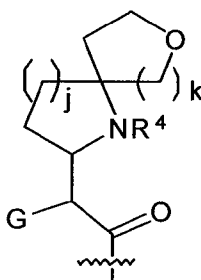
12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 5 a 6 membros, tendo a estrutura:



em que k é 1 ou 2 e a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina requerida de fórmula I.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio, tendo a estrutura:



em que k é 1 ou 2 e a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina requerida de fórmula I.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é metila.
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R^1 é metila opcionalmente na configura-

ção (R).

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R^{1a} é H.

5 18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R^{1a} é metila.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é H.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é etila.

10 21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é $CH=CH_2$.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é CH_2OH .

15 23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^1 é CH_2F .

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e 18 a 23, caracterizado pelo fato de que R^{1a} é H.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que R^{2a} é H.

20 26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que R^2 é F.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que R^2 é OH.

25 28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que R^2 é F.

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 e 28, caracterizado pelo fato de que R^{2a} é F.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que R^2 é -OMe.

30 31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que G é selecionado de 4-clorofenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila e 4-ciclopropilfenila.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que G é selecionado de 4-clorofenila, 4-bromofenila, 4-ciclopropilfenila, 4-trifluorometilfenila, 4-cianofenila, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila ou 3-fluoro-4-cianofenila.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que R^4 é C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com OH ou O(C_1 - C_3 alquila).

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que R^4 é selecionado de metila, etila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2OH$ e $CH_2CH_2OCH_3$.

35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que R^4 é ciclopropilmetila.

36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, caracterizado pelo fato de que R^4 é um heterociclo de 4 a 6 membros.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33 e 36, caracterizado pelo fato de que R^4 é tetra-hidropiranila.

38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que R^4 é H.

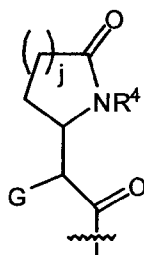
39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado pelo fato de que R^4 é C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com F.

40. Composto de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que R^4 é CH_2CF_3 , CH_2CH_2F ou CH_2CHF_2 .

41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que j é 1.

42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, caracterizado pelo fato de que j é 2.

43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo oxo, tendo a estrutura:



em que a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina requerida de fórmula I.

44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, caracterizado pelo fato de que G é 4-clorofenila, 4-bromofenila, 4-ciclopropilfenila, 4-trifluorometilfenila, 4-cianofenila, 4-benzamida, 4-(metilsulfonyl)fenila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-cianofenila, 4-cloro-2,5-difluorofenila, 4-cloro-2-fluorofenila, 4-bromo-2-fluorofenila, 4-bromo-3-fluorofenila, 3-clorofenila, 2-fluoro-4-metilfenila, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 4-fluoro-3-trifluorometilfenila, 3-bromofenila, 3-trifluorometilfenila, 3-fluorofenila, 2-fluoro-4-metoxifenila, 4-(1H-pirazol-4-il)fenila, bifenil-4-ila, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenila, 4-terc-butilfenila, 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenila, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenila, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, e 3-fluoro-4-(trifluorometóxi)fenila.

45. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser mencionado nos Exemplos 1 a 32.

46. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser mencionado nos Exemplos 1 a 100.

47. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;

- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-piperidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 5 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpiperidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- 10 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isobutilpirrolidin-2-il)etanona;
- 15 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 20 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 25 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 30 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-il)etanona;

- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-hidróxi-etil)pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 5 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-hidróxi-2-metilpropil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(3-hidróxi-propil)pirrolidin-2-il)etanona;
- 10 (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona;
- 15 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 20 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metóxi-etil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2-metóxi-etil)pirrolidin-2-il)etanona;
- 25 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 30 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

- ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-isopropilpirrolidin-2-il)etanona
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1,5,5-trimetilpirrolidin-2-il)etanona;
- 5 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-etil-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-1-etilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 10 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 15 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-5-(fluorometil)-7-hidróxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona;
- 20 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- 25 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 30 (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;

- (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 5 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- 10 (S)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 15 (S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-
- 20 (trifluorometil)fenil)etanona;
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzonitrile;
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzonitrile;
- 25 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-
- 30 5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 5 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- 10 (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metóxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- 15 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-metóxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-(hidróximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 20 (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- 25 (R)-1-(4-((R)-7,7-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- (R)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 30

- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
 4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)benzonitrile;
- 5 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-(hidróximetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-metóxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- 10 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
 (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 15 (S)-2-(4-ciclopropilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
 (R)-4-(4-((S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-5-metil-5H-ciclopenta[d]pirimidin-7(6H)-ona;
- 20 (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- 25 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 30 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

- il)etanona;
- (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 5 (S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-azaspiro[4.4]nonan-2-il)etanona;
- (S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-5,5-dietilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 10 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona;
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-((S)-pirrolidin-2-il)etil)benzamide;
- 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-oxoetil)benzamide;
- 15 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 20 (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-pirrolidin-2-il)etanona;
- (S)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona;
- 25 (S)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 30 4-((S)-1-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-

fluorobenzonitrile;

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona;

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

5 ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona;

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7S)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-4-metilmorfolin-3-il)etanona;

(S)-2-(4-clorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-

ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-((R)-morfolin-3-il)etanona;

10 (S)-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

15 il)etanona;

(S)-2-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

(S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

20 il)etanona;

(S)-1-(4-((5R,7R)-7-metóxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-

25 il)piperazin-1-il)-2-((S)-pirrolidin-2-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)etanona;

(S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

30 (S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7S)-7-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-

- il)etanona;
- (S)-2-(2,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona;
- 5 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-2-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona;
- 10 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-il)etanona;
- (S)-2-(3,4-diclorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(3,4-difluorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 15 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 20 (S)-2-(3-clorofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 25 (S)-2-(3-bromofenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etanona;
- 30 (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluorofenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-4-metóxfenil)-1-(4-((5R,7R)-7-

- hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- 5 (S)-2-(bifenil-4-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-
- 10 1-il)etanona;
- (S)-2-(4-tert-butilfenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-(2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-
- 15 1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-
- 20 1-il)etanona;
- (S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-2-ona;
- 25 (R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)pirrolidin-2-ona;
- (R)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona;
- 30 (S)-5-((S)-1-(4-clorofenil)-2-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-

5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)etanona;

(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-2-(3-fluoro-4-(trifluorometóxi)fenil)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

(S)-2-(5-bromotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona;

(S)-2-(5-clorotiofen-2-il)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanona; and

(S)-2-((S)-5,5-dimetilpirrolidin-2-il)-1-(4-((5R,7R)-7-hidróxi-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)etanona;
e sais dos mesmos.

48. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

49. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por AKT em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou distúrbio é doença inflamatória, hiperproliferativa, cardiovascular, neurodegenerativa, ginecológica, ou dermatológica.

51. Método de inibição da produção de AKT proteína cinase em um mamífero, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de ser para uso como medicamento no tratamento de condições mediadas por AKT proteína cinase.

53. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 47, caracterizado pelo fato de ser na produção de um medicamento para o tratamento de condições mediadas por AKT proteína cinase ou para inibição da produção de AKT proteína cinase.

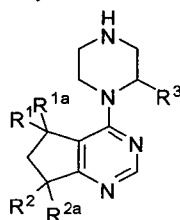
54. *Kit* para o tratamento de uma condição mediada por AKT proteína cinase, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47; e
- b) instruções para uso.

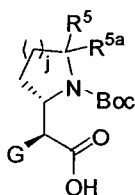
55. *Kit* de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que compreende ainda (c) uma segunda composição farmacêutica, em que a segunda composição farmacêutica compreende um segundo composto que é um inibidor de AKT proteína cinase.

56. Processo de preparação de um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende:

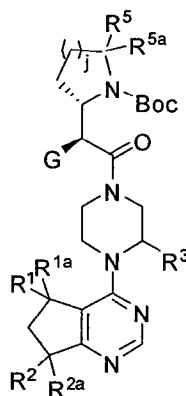
(a) reação de um composto da fórmula 8:



ou um sal do mesmo, com um composto da fórmula 7:



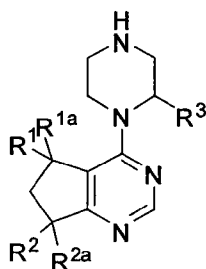
para preparar um composto de fórmula 9:



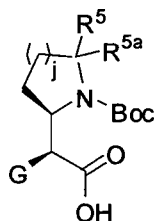
(b) desproteção do composto de fórmula 9; e
 (c) opcionalmente funcionalização do composto de fórmula 9
 para preparar um composto de fórmula I.

57. Processo de preparação de um composto, como definido na
 5 reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende:

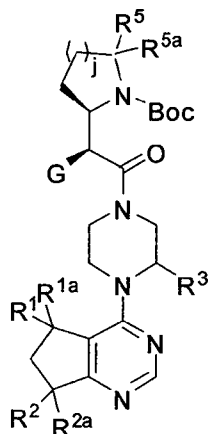
(a) reação de um composto da fórmula 8:



ou um sal do mesmo, com um composto da fórmula 83:



para preparar um composto de fórmula 84:



10 (b) desproteção do composto de fórmula 84; e
 (c) opcionalmente funcionalização do composto de fórmula 84
 para preparar um composto de fórmula I.

58. Composto de acordo com a reivindicação 52 ou uso de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a condição mediada por AKT proteína cinase é selecionada dentre artrite reumatoide, osteo-

artrite, doença de Crohn, angiofibroma, doenças oculares, esclerose múltipla, obesidade, re-estenose, doenças autoimunes, alergia, asma, endometriose, aterosclerose, estenose de enxerto de veia, estenose de enxerto protético perianastomático, hiperplasia da próstata, doença pulmonar obstrutiva crônica, psoríase, inibição de dano neurológico devido à reparação de tecido, formação de tecido de cicatriz, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, infecções, doença pulmonar, neoplasma, doença de Parkinson, rejeição de transplante e choque séptico.

59. Composto de acordo com a reivindicação 52 ou uso de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a condição mediada por AKT proteína cinase é uma doença hiperproliferativa.

60. Composto de acordo com a reivindicação 52 ou uso de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que a condição mediada por AKT proteína cinase é um câncer.

61. Composto ou uso de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado dentre cardíaco, pulmão, gastrointestinal, trato genitourinário, fígado, ósseo, sistema nervoso, ginecológico, hematológico, pele, glândula suprarrenal, mama, cólon, cavidade oral, leucemia de células pilosas, cabeça e pescoço, doença metastática refratária, sarcoma de Kaposi, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden e doença de Lhermitte-Duclos.

62. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47 e um fármaco farmacologicamente ativo adicional, caracterizado pelo fato de ser para uso como medicamentos no tratamento de condições mediadas por AKT proteína cinase.

63. Composto de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o fármaco farmacologicamente ativo adicional é um agente quimioterapêutico.

64. Composto de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o composto ou o sal do mesmo e o fármaco farmacologicamente ativo adicional são administrados juntos em uma composição farmacêutica unitária.

65. Composto de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o composto ou o sal do mesmo e o fármaco farmacêuticamente ativo adicional são administrados separadamente e são administrados simultaneamente ou sequencialmente.

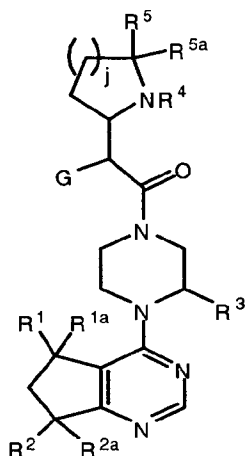
5 66. Composto de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o fármaco farmacêuticamente ativo adicional é selecionado dentre erlotinib, trastuzumab, bevacizumab, rituximab, bortezomib, fulvestrant, sunitinib, letrozol, mesilato de imatinib, PTK787/ZK 222584, oxaliplatina, 5-fluoracil, leucovorina, rapamicina, lapatinib, lonafarnib, sorafenib, gefitinib, 10 AG1478, AG1571, tiotepa, ciclosfosfamida, doxorubicina, paclitaxel e docetaxel.

67. Composto de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que o fármaco farmacêuticamente ativo adicional é um agente de alquilação.

15 68. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula:



e enantiômeros e sais do mesmo, em que:

G é fenila, naftaleno, uma heteroarila de 5 a 6 membros ou uma heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros em que a fenila, naftaleno, heteroarila de 5 a 6 membros ou heteroarila bicíclica de 9 a 10 membros é opcionalmente substituído com um a quatro grupos R^a ;

R^1 e R^{1a} são independentemente selecionados de H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ ou CH₂F;

R^2 é H, -OH, -OMe ou F;

R^{2a} é H, Me ou F, ou

R^2 e R^{2a} são oxo;

R^3 é H, Me, Et, ou CF₃;

R^4 é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída com F, -OH ou -O(C₁-C₃ alquila);

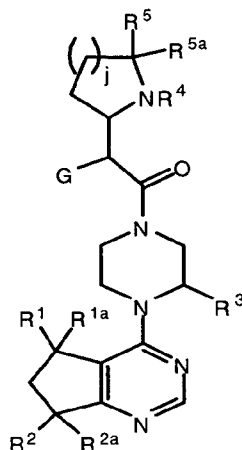
R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados de H e C₁-C₄ alquila, ou R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo carbonila, uma cicloalquila de 5 a 6 membros ou um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio;

cada R^a é independentemente halogênio, C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, -O-(C₁-C₆-alquila), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-alquila), CN, fenila, -OCH₂-fenila, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-alquila), -N-(C₁-C₆-alquila)₂, piperidina,

pirrolidina, pirazol, piridina, 2-aminopiridina, CH_2F , CHF_2 , $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila})$, e $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila})_2$; e

j é 1 ou 2; e quando j for 2, o NR^4 oposto ao carbono no anel j
5 pode ser substituído com um heteroátomo de O.

2. Composto da Fórmula:



e enantiômeros e sais do mesmo, em que:

G é fenila opcionalmente substituída com um a quatro grupos R^a
ou uma heteroarila de 5 a 6 membros opcionalmente substituída por um ha-
10 logênio;

R^1 e R^{1a} são independentemente selecionados de H, Me, Et, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, CF_3 , CHF_2 ou CH_2F ;

R^2 é H, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$ ou F;

R^{2a} é H, Me ou F, ou

15 R^2 e R^{2a} são oxo;

R^3 é H, Me, Et, ou CF_3 ;

R^4 é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$
alquila opcionalmente substituída com F, $-\text{OH}$ ou $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alquila})$;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados de H e $\text{C}_1\text{-C}_4$ al-
20 quila, ou R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados for-
mam uma cicloalquila de 5 a 6 membros ou heterociclo de 5 a 6 membros,
em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio;

cada R^a é independentemente halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$

cicloalquila, $-O-(C_1-C_6\text{-alquila})$, CF_3 , $-OCF_3$, $S(C_1-C_6\text{-alquila})$, CN , $-OCH_2\text{-fenila}$, NH_2 , $-NO_2$, $-NH-(C_1-C_6\text{-alquila})$, $-N-(C_1-C_6\text{-alquila})_2$, piperidina, pirrolidina, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2(C_1-C_6\text{-alquila})$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6\text{-alquila})$, e $C(O)N(C_1-C_6\text{-alquila})_2$;

5 j é 1 ou 2; e quando j for 2, o NR^4 oposto ao carbono no anel j pode ser substituído com um heteroátomo de O.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que

R^2 é selecionado de H, $-OH$, $-OMe$ ou F;

R^{2a} é selecionado de H, Me ou F;

10 R^4 é H, heterociclo de 4 a 6 membros, ciclopropilmetila ou C_1-C_4 alquila opcionalmente substituída com $-OH$ ou $-O(C_1-C_3\text{ alquila})$;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados de H e C_1-C_4 alquila; e

j é 1 ou 2.

15 4. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que R^3 é H.

5. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que R^5 é H.

20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R^{5a} é H.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que R^5 é metila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou 7, em que R^{5a} é metila.

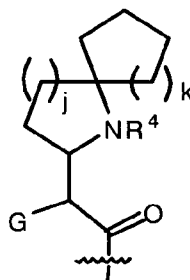
25 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^5 é etila.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, 7 ou 9, em que R^{5a} é etila.

30 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 5 a 6 membros.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R^5 e

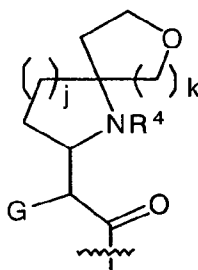
R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam uma cicloalquila de 5 a 6 membros, tendo a estrutura:



em que k é 1 ou 2 e a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina requerida de fórmula I.

- 5 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio.

- 10 14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 a 6 membros, em que o heterociclo tem um heteroátomo de oxigênio, tendo a estrutura:



em que k é 1 ou 2 e a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina requerida de fórmula I.

- 15 15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é metila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que R^1 é metila opcionalmente na configuração (R).

- 20 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, em que R^{1a} é H.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 16, em que R^{1a} é metila.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é H.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é etila.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é $CH=CH_2$.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é CH_2OH .

23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que R^1 é CH_2F .

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 ou 18 a 23, em que R^{1a} é H.

25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, em que R^{2a} é H.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, em que R^2 é F.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, em que R^2 é OH.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, em que R^2 é F.

29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24 ou 28, em que R^{2a} é F.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, em que R^2 é -OMe.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que G é selecionado de 4-clorofenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila e 4-ciclopropilfenila.

32. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, em que G é selecionado de 4-clorofenila, 4-bromofenila, 4-ciclopropilfenila, 4-trifluorometilfenila, 4-cianofenila, 4-benzamida, 4-(metilsulfonyl)fenila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-

fluoro-4-trifluorometilfenila ou 3-fluoro-4-cianofenila.

33. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, em que R^4 é C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com OH ou O(C_1 - C_3 alquila).

5 34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que R^4 é selecionado de metila, etila, isopropila, isobutila, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2OH$ e $CH_2CH_2OCH_3$.

35. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que R^4 é ciclopropilmetila.

10 36. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que R^4 é um heterociclo de 4 a 6 membros.

37. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33 ou 36, em que R^4 é tetra-hidropiranila.

15 38. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, em que R^4 é H.

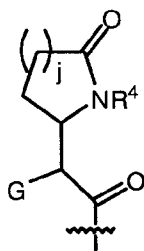
39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, em que R^4 é C_1 - C_4 alquila opcionalmente substituída com F.

40. Composto de acordo com a reivindicação 39, em que R^4 é CH_2CF_3 , CH_2CH_2F ou CH_2CHF_2 .

20 41. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, em que j é 1.

42. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, em que j é 2.

25 43. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^5 e R^{5a} juntamente com o átomo ao qual eles estão ligados formam um grupo oxo, tendo a estrutura:



em que a linha ondulada está onde a estrutura liga-se à piperazina.

zina requerida de fórmula I.

44. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, em que G é 4-clorofenila, 4-bromofenila, 4-ciclopropilfenila, 4-trifluorometilfenila, 4-cianofenila, 4-benzamida, 4-(metilsulfonil)fenila, 2-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3-fluoro-4-trifluorometilfenila, 3-fluoro-4-cianofenila, 4-cloro-2,5-difluorofenila, 4-cloro-2-fluorofenila, 4-bromo-2-fluorofenila, 4-bromo-3-fluorofenila, 3-clorofenila, 2-fluoro-4-metilfenila, 2,4-diclorofenila, 3,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 4-fluoro-3-trifluorometilfenila, 3-bromofenila, 3-trifluorometilfenila, 3-fluorofenila, 2-fluoro-4-metoxifenila, 4-(1H-pirazol-4-il)fenila, bifenil-4-ila, 4-(2-aminopirimidin-5-il)fenila, 4-terc-butilfenila, 2,3-difluoro-4-(trifluorometil)fenila, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenila, 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenila, 4-(trifluorometóxi)fenila, e 3-fluoro-4-(trifluorometóxi)fenila.

45. Composto de acordo com a 2 e mencionado nos Exemplos 1 a 32.

46. Composto de acordo com a 2 e mencionado nos Exemplos 1 a 100.

47. Composto de acordo com a 1 e mencionado nos Exemplos 1 a 141.

48. Composição farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

49. Método de tratamento de uma doença ou distúrbio mediado por AKT em um mamífero, o referido método compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, em que a referida doença ou distúrbio é doença inflamatória, hiperproliferativa, cardiovascular, neurodegenerativa, ginecológica, ou dermatológica.

51. Método de inibição da produção de AKT proteína cinase em um mamífero, que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47.

52. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47 para uso como medicamento no tratamento de condições mediadas por AKT proteína cinase.

53. Emprego de um composto tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 47 na produção de um medicamento para o tratamento de condições mediadas por AKT proteína cinase.

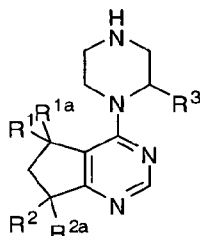
54. *Kit* para o tratamento de uma condição mediada por AKT proteína cinase, em que o referido *kit* compreende:

- a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 47; e
- b) instruções para uso.

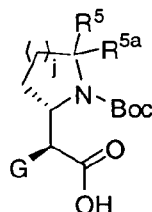
55. *Kit* de acordo com a reivindicação 54, também compreendendo (c) uma segunda composição farmacêutica, em que a segunda composição farmacêutica compreende um segundo composto que é um inibidor de AKT proteína cinase.

56. Processo de preparação de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, compreendendo:

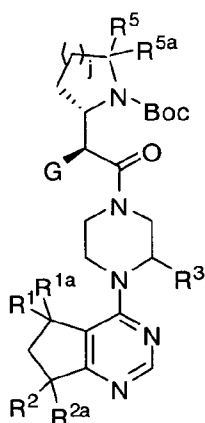
(a) reação de um composto da fórmula 8:



ou um sal do mesmo, com um composto da fórmula 7:



para preparar um composto de fórmula 9:

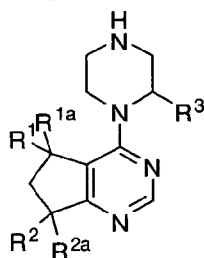


(b) desproteção do composto de fórmula 9; e

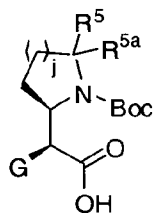
(c) opcionalmente funcionalização do composto de fórmula 9 para preparar um composto de fórmula I.

57. Processo de preparação de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, compreendendo:

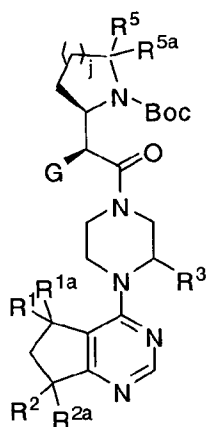
(a) reação de um composto da fórmula 8:



ou um sal do mesmo, com um composto da fórmula 83:



para preparar um composto de fórmula 84:

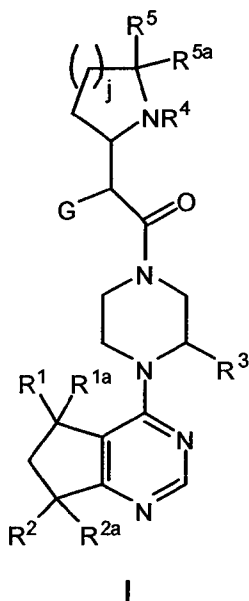


- (b) desproteção do composto de fórmula 84; e
- (c) opcionalmente funcionalização do composto de fórmula 84 para preparar um composto de fórmula I.

RESUMO

Patente de Invenção: "CICLOPENTANOS DE PIRIMIDIL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, KIT E USO".

5 A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I, incluindo tautômeros, enantiômeros resolvidos, diastereômeros, solvatos, metabólitos, sais e profármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.



10 A invenção refere-se também aos métodos de emprego dos compostos desta invenção como inibidores de AKT proteína cinase e para o tratamento de doenças hiperproliferativas tais como câncer.